

HOVEDOPPGAVE I FARMAKOLOGI

**VALERINA NATT® -**  
**EN BRUKERUNDERSØKELSE**



*Valeriana officinalis L.*

Minda Johanne Halkinrud  
Farmasøytisk Institutt  
Universitetet i Oslo

Høsten 2002

HOVEDOPPGAVE I FARMAKOGNOSI

**VALERINA NATT® -**  
**EN BRUKERUNDERSØKELSE**



**Utført av:**

**Minda Johanne Halkinrud**

**Farmasøytisk Institutt**

**Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet**

**Universitetet i Oslo**

**Veileder:**

**Professor Berit Smestad Paulsen**

**Avdeling for farmakognosi**

**Farmasøytisk Institutt**

**Universitetet i Oslo**

**Høsten 2002**

# FORORD

Nå som denne oppgaven er ferdig er det en del personer jeg vil takke.

Først og fremst vil jeg takke Berit Smestad Paulsen, professor ved avdeling for farmakognosi, for god veiledning. Videre vil jeg takke Lars Tanum som har vært koveileder i dette arbeidet. Cederroth fortjener en stor takk for hjelp og støtte når det gjelder utstyr og ressurser.

Takk til alle apotek som deltok i arbeidet med å dele ut spørreskjemaer.

Ellers rettes en takk til Marianne for godt samarbeid og kontorfellesskap.

Til slutt vil jeg takke kjæresten min, Erik, for konstruktiv kritikk og masse tålmodighet, og mamma, pappa og broren min for all mulig støtte og optimisme.

Minda Johanne Halkinrud

Oktober 2002

# SAMMENDRAG

Hovedoppgaven er en spørreundersøkelse om naturlegemiddelet Valerina Natt.

Spørreundersøkelsen ble gjennomført ved hjelp av et spørreskjema som ble delt ut fra apotek til kunder som kjøpte Valerina Natt. 57 apotek i Oslo, Akershus, Buskerud, Østfold og Vestfold delte ut spørreskjemaer i perioden januar til juni 2002.

Det ble totalt delt ut 920 spørreskjemaer. 214 utfylte skjemaer kom i retur, noe som gir en svarprosent på 23.

Svarene i spørreskjemaet ble analysert og bearbeidet i statistikkprogrammet SPSS.

73 % av de som besvarte spørreskjemaet var kvinner og 41 % av respondentene var over 60 år. De fleste hadde fått vite om Valerina Natt gjennom venner og familie, eller gjennom reklame i dags-/ukepresse.

Et stort flertall av de som svarte brukte preparatet som søvnfremkallende middel, som er indikasjon for middelet. 73 % av respondentene bruker preparatet for å sovne lettere, mens nesten 30 % bruker det for å bedre søvnen gjennom hele natten.

55 % av respondentene bruker preparatet 1-3 ganger i uken eller oftere, og 86 % bruker anbefalt dosering, 2-4 tabletter. Hele 82 % oppgir at de opplever bra effekt eller meget god effekt av Valerina Natt. 78 % av respondentene merker virkningen av preparatet etter 20 minutter til 2 timer. 9 % av respondentene oppgir at de har opplevd bivirkninger av Valerina Natt.

17 % av respondentene bruker legemidler for innsovning. Imovane® (zopiklon) er det legemiddelet for innsovning som brukes hyppigst. 7 % av respondentene bruker beroligende legemidler og 8 % bruker legemidler mot depresjon.

Beregning av poengsummer i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) viser at 35 % av respondentene kunne ha en mulig angstlidelse, mens 13 % av respondentene kunne ha en mulig depresjon.

Den prosentvise bruken av legemidler er større i disse gruppene enn i totalmaterialet og blant de som i følge HADS er friske.

# INNHold

FORORD .....	I
SAMMENDRAG .....	II
INNHold .....	VI

## 1. INNLEDNING..... 1

1.1	SØVN OG SØVNVANSKER – EN KORT OVERSIKT .....	1
1.2	RESEPTORENE I CNS OG HVA SLAGS FUNKSJONER DE MEDIERER – EN KORT OVERSIKT .....	3
1.3	KONVENsjONELL SØVNBEHANDLING – EN KORT OVERSIKT .....	4
1.3.1	<i>Ikke-medikamentell behandling</i> .....	5
1.3.2	<i>Medikamentell behandling</i> .....	5
1.4	ALTERNATIV SØVNBEHANDLING – EN KORT OVERSIKT .....	6
1.5	LITTERATURSØK OVER DROGENE.....	7
1.6	BESKRIVELSE AV DROGENE SOM INNGÅR I VALERINA NATT OG PUBLISERTE RESULTATER FRA IN-VITRO OG IN-VIVO STUDIER .....	8
1.6.1	<i>Legevendelrot - Valeriana officinalis</i> .....	8
1.6.2	<i>Sitronmelisse – Melissa officinalis</i> .....	16
1.6.3	<i>Humle – Humulus lupulus</i> .....	18
1.7	KLINISKE STUDIER UTFØRT MED ÉN ELLER FLERE AV DE TRE DROGENE.....	20
1.7.1	<i>Studier på enkeltstoffer</i> .....	22
1.7.2	<i>Studier på kombinasjoner av enkeltstoffer</i> .....	30
1.8	BIVIRKNINGER OG UØNSKEDE HENDELSER – NOEN UTVALGTE ENKELTRAPPORTER .....	40
1.9	HENSIKT MED OPPGAVEN .....	41

## 2. MATERIALE OG METODE .....

2.1	MATERIALE .....	42
2.2	METODE .....	42
2.2.1	<i>Praktisk gjennomføring</i> .....	42
2.2.2	<i>Inklusjon av apotek</i> .....	43
2.2.3	<i>Informasjonsmøter på apotekene</i> .....	44
2.2.4	<i>Utarbeidelse av følgebrevet</i> .....	45
2.2.5	<i>Utarbeidelse av spørreskjemaet</i> .....	45

2.2.5	<i>Utdeling av spørreskjemaer</i> .....	46
2.2.6	<i>Evaluering av utdelings- og svarprosent</i> .....	46
2.2.7	<i>Avslutning av prosjektet</i> .....	47
2.2.8	<i>Bearbeidelse av data</i> .....	47
<b>3.</b>	<b>RESULTATER OG DISKUSJON</b> .....	<b>48</b>
3.1	DESKRIPTIVE DATA .....	48
3.1.1	<i>Utdelingsprosent og svarprosent</i> .....	48
3.1.2	<i>Praktiske opplysninger om tallmaterialet</i> .....	48
3.1.3	<i>Kjønn</i> .....	49
3.1.4	<i>Alder</i> .....	49
3.1.5	<i>Hvordan fikk du vite om Valerina Natt?</i> .....	50
3.1.6	<i>Hvorfor bruker du Valerina Natt?</i> .....	51
3.1.7	<i>Hvor ofte bruker du Valerina Natt i gjennomsnitt?</i> .....	52
3.1.8	<i>Hvor mange tabletter bruker du hver gang?</i> .....	53
3.1.9	<i>Hvordan opplever du effekten?</i> .....	53
3.1.10	<i>Hvor lang tid tar det før du merker virkningen?</i> .....	54
3.1.11	<i>Har du opplevd bivirkninger av behandlingen? I så fall, hvilke(n)?</i> .....	55
3.1.12	<i>Hva synes du er viktig for deg som bruker av Valerina Natt? (kryss gjerne av for flere alternativ)</i> .....	56
3.1.13	<i>Bruker du reseptpliktige legemidler i en eller flere av følgende grupper:</i> .....	56
3.1.14	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> .....	60
3.2	VIDERE BEARBEIDELSE AV DATAMATERIALET .....	62
3.2.1	<i>Sammenheng mellom kjønn og bruk av reseptpliktige legemidler</i> .....	63
3.2.2	<i>Bruk av reseptpliktige legemidler i gruppene med økt risiko for angst eller depresjon</i> .....	64
3.3	KORRELASJONSANALYSER .....	66
3.3.1	<i>Sammenheng mellom HADS-score og bruk av reseptpliktige legemidler</i> .....	66
3.3.2	<i>Sammenheng mellom HADS-score angst og HADS-score depresjon</i> .....	67
3.3.3	<i>Sammenheng mellom årsak for å bruke valerina natt, HADS-score og bruk av reseptpliktige legemidler?</i> .....	68
3.3.4	<i>Sammenheng mellom dosering av Valerina Natt og alder</i> .....	69
3.3.5	<i>Sammenheng mellom dosering av Valerina Natt og bruk av andre reseptpliktige legemidler</i> .....	69
3.3.6	<i>Sammenheng mellom dosering av Valerina Natt og HADS-score</i> .....	70
3.3.7	<i>Sammenheng mellom dosering av Valerina Natt og opplevd effekt av preparatet</i> .....	70
3.3.8	<i>Sammenheng mellom bruk av reseptpliktige legemidler og opplevd effekt av Valerina Natt</i> .....	71
3.3.9	<i>Sammenheng mellom bivirkninger og alder</i> .....	71

<b>4.</b>	<b>DISKUSJON AV SPØRREUNDERSØKELSEN OG SPØRRESKJEMAET .....</b>	<b>73</b>
4.1	GJENNOMFØRING AV SPØRREUNDERSØKELSEN.....	73
4.1.1	<i>Beregning av tidsperiode og antall spørreskjemaer som måtte deles ut .....</i>	<i>73</i>
4.1.2	<i>Merking av spørreskjemaene.....</i>	<i>74</i>
4.1.3	<i>Oppfølging av apotekene.....</i>	<i>74</i>
4.1.4	<i>Utdelingssteder.....</i>	<i>75</i>
4.1.5	<i>Følg brevet.....</i>	<i>75</i>
4.2	SPØRRESKJEMAET.....	76
4.2.1	<i>Kommentarer til spørreskjemaet og forslag til eventuelle endringer av dette.....</i>	<i>77</i>
4.3	DISKUSJON AV SPØRRESKJEMAET I SIN HELHET .....	81
<b>5.</b>	<b>KONKLUSJON.....</b>	<b>83</b>
<b>6.</b>	<b>REFERANSER.....</b>	<b>85</b>
<b>7.</b>	<b>APPENDIKS.....</b>	<b>90</b>

APPENDIKS 1:	Prosjektbeskrivelse til apotekene
APPENDIKS 2:	Presentasjon til flippover
APPENDIKS 3:	Følg brev til kunder som kjøper Valerina Natt
APPENDIKS 4:	Spørreskjema til kunder som kjøper Valerina Natt



# 1. INNLEDNING

Denne oppgaven dreier seg om bruken av naturlegemiddelet Valerina Natt. Preparatet brukes som et mildt søvnfremkallende og beroligende middel. Valerina Natt inneholder tre ulike droger: *Valeriana officinalis* (legevendelrot), *Melissa officinalis* (sitronmelisse) og *Humulus lupulus* (humle).

I innledningen presenteres de tre drogene hver for seg, deretter gjennomgås en del av de studiene som er gjort på disse drogene.

Gjennom søk i litteraturen og utvelgelse av artikler fokuseres det på studier gjort på CNS-effekter, først og fremst på søvn og beroligende effekter, men også på andre CNS-effekter. Aktuelle *in-vitro* studier, *in-vivo* studier og kliniske utprøvnings er nevnt. Enkelte andre studier og forsøk som viser andre effekter av drogene kommenteres i korthet. Det fokuseres på sikkerhet av drogene og eventuelle uønskede eller uventede effekter nevnes.

Så langt det lar seg gjøre er originalartikler brukt som referanser. I enkelte tilfeller refereres oversiktsartikler (reviewartikler), etter en vurdering av artikkelens kvalitet.

## 1.1 SØVN OG SØNVANSKER – EN KORT OVERSIKT

Vanlig søvnbehov hos voksne er omtrent 7 timer (varierer fra 6-9 timer). Hos barn er søvnbehovet større. Eldre mennesker har omtrent samme søvnbehov som voksne, men den individuelle spredningen er større (4-11 timer). Mange eldre opplever også søvnkvaliteten som dårligere [1].

Hos en voksen person som er våken men slapper av og har øynene lukket er alfabølger, svingninger med store utslag og lav frekvens, det vanlige EEG-mønsteret. Hvis personen

derimot åpner øynene og retter oppmerksomheten mot noe, vil man se betabølger, svingninger med høyere frekvens og mindre utslag, på EEG [2].

Som en følge av den elektriske aktiviteten i hjernen oppstår det ekstracellulære strømmer og spenningsforskjeller. Disse kan registreres ved hjelp av elektroder som festes til hodebunnen. Slike overflateregistreringer kalles elektroencefalogram (EEG).

Søvn deles inn i fem fysiologiske stadier: non-REM-søvn (stadium 1-4) og REM-søvn.

- Stadium 1: døsighet.
- Stadium 2: lett søvn (EEG viser karakteristiske forandringer; søvnspindler og noe delta-aktivitet).
- Stadium 3 og 4: dyp søvn (EEG viser økende mengde delta-aktivitet).
- REM-søvn: i denne fasen er EEG som i stadium 1. I tillegg er det raske øyebevegelser og skjelettmuskelatoni. REM står for "rapid eye movements" [2, 3].

Søvnspindler og delta-aktivitet gir uttrykk for nevrofysiologiske prosesser. Søvnspindlene bidrar til å blokkere sanseinntrykk til hjernebarken og er et kjennetegn på at søvn er inntrådt. Når den sensoriske informasjonsstrømmen reduseres og sanseinntrykkene blokkeres i enda større grad, blir søvnen dypere og delta-aktivitet oppstår.

Søvnstadiene 3 og 4 dominerer første del av natten og antas å være den restaurerende komponenten av søvnen. I disse stadiene utskilles blant annet veksthormon og det foregår sårtilheling og mineralisering av skjelettet. Videre utover natten opptrer søvnstadium 2 og REM-søvn. REM-søvnen opptrer i sykler omtrent hvert 90. minutt og varer fra 5 til 60 minutter, med økende varighet utover natten. Man drømmer mer og lengre under REM-søvnen [3].

Søvnregulering er et samvirke mellom søvnbehov og døgnrytme. Søvnlengden avhenger av når man sover i forhold til egen døgnrytme og søvndybden avhenger av oppbygget søvnbehov [3].

Søvnproblemer er utbredt i befolkningen. I flere studier har man funnet en insomniprevalens på 10-30 % [4].

Kvinner angir oftere søvnvansker enn menn og forekomsten av søvnvansker stiger med alderen både hos menn og kvinner [3].

I praksis regner man at **søvnvansker foreligger** når det er:

- forlenget innsovningstid ( $> 30$  minutter)  
og/eller
- avbrutt søvn ( $> 45$  minutter våkenhet eller  $\geq 3$  oppvåkninger per natt)  
og/eller
- for tidlig morgenoppvåkning (total søvntid  $< 6$  timer eller  $< 80\%$  av forventet søvntid)  
og når dette er forbundet med ulike symptomer på dagtid [3].

Det er i mange tilfeller en sammenheng mellom søvnforstyrrelser og psykiske lidelser [1, 5]. 90 % av pasienter som lider av depresjon har forstyrret søvn. Tidlig oppvåkning er et vanlig problem [3].

## **1.2 RESEPTORENE I CNS OG HVA SLAGS FUNKSJONER DE MEDIERER – EN KORT OVERSIKT**

GABA-reseptorer kan deles i to undergrupper: GABA<sub>A</sub>-reseptorer og GABA<sub>B</sub>-reseptorer.

GABA ( $\gamma$ -aminosmørsyre) er den viktigste inhibitoriske neurotransmitteren i hjernen.

GABA<sub>A</sub>-reseptorene er lokalisert postsynaptisk og gir rask postsynaptisk inhibering.

Legemidler kan binde seg til flere steder på GABA<sub>A</sub>-reseptorene, nærmere bestemt til bindingssetet for GABA, til ett eller flere modulatoriske seter eller til ionekanalen.

GABA<sub>B</sub>-reseptorene finnes både pre- og postsynaptisk og har mange likheter med metabotrope glutamatreseptorer.

Glutamatreseptorer kan deles i 4 undergrupper: NMDA, AMPA, kainat og metabotrope reseptorer. Dette er såkalt eksitatoriske aminosyre-reseptorer. Glutamat er en aminosyre som det finnes mye av i CNS. NMDA-reseptorer spiller en rolle i synaptisk plastisitet, exotoksisitet og i epilepsipatogenesen.

Noradrenerge reseptorer. Det finnes to typer noradrenerge reseptorer:  $\alpha$  og  $\beta$  adrenoseptorer. Noradrenalin gir vanligvis inhibering ved at det aktiverer  $\beta$  adrenoseptorer. I enkelte tilfeller virker noradrenalin derimot eksitatorisk, dette skjer ved påvirkning av enten  $\alpha$  eller  $\beta$  adrenoseptorer. Noradrenalin antas å være med i reguleringen av humør, men denne teorien er omstridt. Noradrenalin regulerer også blodtrykket.

Dopaminreseptorer. Det finnes to familier dopaminreseptorer:  $D_1$ - og  $D_2$ -reseptorer.  $D_1$ -familien omfatter  $D_1$ - og  $D_5$ - reseptorer og  $D_2$ -familien omfatter  $D_2$ -,  $D_3$ - og  $D_4$ -reseptorer.  $D_1$ - familien er koblet til aktivering av adenylat cyklase mens  $D_2$ -familien er koblet til inhibering av adenylat cyklase. Dopamin antas å ha følgende hovedfunksjoner: Motorisk kontroll, effekter på oppførsel og endokrin kontroll.

5-hydroksytryptaminreseptorer. Transmitteren 5-hydroksytryptamin (5-HT) kalles også serotonin. Man kjenner i alt 11 ulike 5-HT-reseptorer, undergrupper inkludert. Serotonin spiller en rolle ved hallusinasjoner og endringer i oppførsel. I tillegg er serotonin med på å regulere søvn, våkenhet og humør, og spiller en rolle i kontroll av sensorisk transmisjon.

Acetylkolinreseptorer inkluderer muskarinerge og nikotinerge reseptorer. Hovedfunksjonene dreier seg om oppvåkning og læring, samt motorisk kontroll.

Histaminreseptorer ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ) finnes alle i CNS, men man vet likevel lite om histamins funksjon i CNS. Blokkering av  $H_1$ -reseptorer gir sedering og antiemetisk effekt [6].

### **1.3 KONVENSJONELL SØVNBEHANDLING – EN KORT OVERSIKT**

Når det gjelder generelle behandlingsprinsipper for søvnvansker skiller man mellom akutt situasjonsbetinget insomni ( $\leq 3$  uker) og kronisk insomni ( $> 3$  uker). Med situasjonsbetinget insomni menes at det finnes en klar årsak til søvnproblemene. I disse tilfellene kan det være aktuelt med kortvarig medikamentell behandling. Ved kronisk insomni bør man først og

fremst forsøke ikke-medikamentell behandling. Dette gjelder ved primær insomni, altså insomni hvor det ikke er en annen sykdom som er årsak til søvnløsheten.

### 1.3.1 IKKE-MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Mulige ikke-medikamentelle behandlingsmetoder:

- *Informasjon om søvnhygiene* med fokus på å ivareta oppbygget søvnbehov, bevare en god døgnrytme og redusere aktiviteten om kvelden og natten.
- *Stimuluskontrollbehandling* hvor uheldig søvnadferd korrigeres.
- *Søvnrestriksjon* hvor man forsøker å redusere tiden i sengen til den tiden hvor pasienten reelt sover.
- *Avspenning*
- *Lysbehandling*

### 1.3.2 MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Det finnes ikke noe ideelt hypnotikum til behandling av søvnvansker. Prinsippet for behandling av søvnvansker med hypnotika er at lavest mulig dose skal brukes i kortest mulig tid.

Mulige medikamentelle behandlingsstrategier:

*Benzodiazepiner* og hypnotika med *benzodiazepinlignende* effekt: Benzodiazepiner har kraftig sedativ og anxiolytisk effekt. De binder seg til GABA<sub>A</sub>-reseptorene og potencerer selektivt effekten av GABA på disse. Ulemper med disse midlene er at de kan gi residualeffekt og reboundeffekt. I tillegg er det fare for toleranseutvikling og misbruk. Benzodiazepinlignende midler gir noe mindre risiko for misbruk og avhengighet enn rene benzodiazepiner og bør derfor foretrekkes.

Eksempler:

Benzodiazepiner: Nitrazepam og flunitrazepam.

Benzodiazepinlignende midler: Zopiklon og zolpidem.

*Antidepressiva* brukt mot depresjon vil ha effekt på søvnvansker som ledsager depresjonen.

*Førstegenerasjons antihistaminer* kan også brukes, da de ikke fører til misbruk. Disse preparatene har imidlertid begrenset dokumentasjon som hypnotika. Man ser som regel residualeffekter neste dag.

Eksempler: Alimemazin, promethazin [1, 3].

## 1.4 ALTERNATIV SØVNBEHANDLING – EN KORT OVERSIKT

I Norge er det ikke tradisjon for at leger skriver ut naturlegemidler på resept, og naturlegemidler har ikke fått noen plass i konvensjonell søvnbehandling. I Tyskland derimot, utgjorde fytoterapeutiske midler/urtepreparater i 1993 ca. 5,4 % av alle forskrivninger som ble gjort av leger. 17 % av alle hypnotika og sedativa som ble forskrevet i Tyskland i 1993 var fytoterapeutiske midler. Kytta Sedativum®, en kombinasjon av *Valeriana officinalis*, *Humulus lupulus* og *Passiflora incarnata* og to andre ingredienser, var det hypnotiske/sedative preparatet som ble forskrevet hyppigst [7].

Tyskland er i en særstilling blant vestlige land når det gjelder forskrivning og bruk av fytoterapeutiske midler.

I andre land foregår det en stor grad av selvmedisinering når det gjelder fytoterapeutiske midler/urtepreparater/naturlegemidler.

Van Rijswijk et al har utført en populasjonsstudie om prevalens og risikofaktorer for psykopatologi. De fant at 1,7 % av de spurte (1813 personer ble spurt) hadde brukt reseptfrie

psykotrope preparater (håndkjøpspreparater) i løpet av de siste 4 ukene. Halvparten av disse hadde brukt preparater som inneholdt *Valeriana officinalis* som eneste droge [8].

Sproule et al har utført en spørreundersøkelse om bruk av reseptfrie sovemidler blant eldre. Blant de 176 personene som ble spurt var det 50 % som hadde brukt reseptfrie legemidler for søvn i løpet av det siste året [9].

## 1.5 LITTERATURSØK OVER DROGENE

Litteratursøk ble foretatt i Medline/OVID, EMBASE, PubMed, Chemical abstracts og Biological abstracts. I tillegg ble det benyttet litteratur fra biblioteket på avdeling for farmakognosi og fra instituttbiblioteket. Følgende søkeord ble brukt: *Valeriana officinalis*, *Humulus lupulus*, *Melissa officinalis*, valerian root, hop, hops, lemon balm, valerian, valeriana, balm, balm leaves.

Søk i Medline 1966 – 2002 ga følgende antall treff:

<i>Valeriana officinalis</i> :	47
Valerian root:	18
<i>Melissa officinalis</i> :	39
Lemon balm:	9
<i>Humulus lupulus</i> :	59
Hops:	186

## 1.6 BESKRIVELSE AV DROGENE SOM INNGÅR I VALERINA NATT OG PUBLISERTE RESULTATER FRA IN-VITRO OG IN-VIVO STUDIER

### 1.6.1 LEGEVENDELROT - *VALERIANA OFFICINALIS*

Legevendelrot, *Valeriana officinalis* L., hører til vendelrotfamilien; valerianaceae [10].

Legevendelrot er en mangeårig urt som helst vokser på fuktige steder [11]. Den fins i alle tempererte og subtropiske områder i verden. Urten har en kort rotstokk og mange siderøtter. Stilken blir 50-150 cm høy og har blader som vokser parvis [11]. Bladene er store og saftiggrønne og delt i 9-12 småblader med taggete kanter [10]. Blomstene er hvitrosa og sitter i store knipper [11]. Spesielle kjennetegn: Planten har en enorm tiltrekningskraft på katter.



Man kjenner 166 arter av valerianaslekten [12].

*Valeriana officinalis* er tradisjonelt brukt som et mildt søvnfremkallende og beroligende middel. Planten har i tillegg blitt brukt som et krampeløsende middel.

To andre arter, *Valeriana edulis* og *Valeriana wallichii*, brukes også ofte til framstilling av droger. Disse to artene vokser henholdsvis i Mexico og India/Pakistan. (Det er også andre arter som i enkelte tilfeller brukes i droger, disse er ikke nevnt her).

Det er selve roten og siderøttene fra planten som brukes til å fremstille drogen. Av dette har den tørkede drogen fått navnet valerianae radix<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Radix = rot



De fleste preparatene inneholder vandige eller hydroalkoholiske ekstrakter av *Valeriana officinalis* [13].

Flesteparten av produktene som framstilles av *Valeriana officinalis* standardiseres etter innhold av valerensyrer, ikke etter innhold av valepotriater, som er labile forbindelser og som det fins lite igjen av i preparatene etter bearbeidelse [11].

### Innholdsstoffer

Valerianaceae inneholder **flyktige oljer**. Disse består av en blanding av mono-og sesquiterpener eller bare sesquiterpener. Terpenene dannes via mevalonatsporet.

De består av flere enheter med forgreinede 5-karbonkjeder. Dimerer, forbindelser med 10-karbonenheter kalles terpener. Terpener med 10-karbonskjelett kalles monoterpener, de med 15 (trimerer) kalles sesquiterpener, de med 20 (tetramerer) kalles diterpener og de med 30 (hexamerer) kalles triterpener.

De monoterpenene som hovedsakelig har blitt funnet i *Valeriana officinalis* er borneol og estere av borneol og isovalerensyre eller acetyl. Det har også blitt funnet mye acetat. I noen oljer har det blitt funnet mest hydrokarboner slik som camphen,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen og myrcen. Det har også blitt funnet oksygenerte forbindelser som 1-8 cineol og camphor.

To av sesquiterpenene som er funnet i valerianafamilien (Valerianaceae), valerenaltype og kessantype, består av unike toringsystemer. Andre sesquiterpener som er funnet er valeranon og valerensyre. Hendriks et al har vist at valerensyre bidrar til den sedative og spasmolytiske aktiviteten av oljer og ekstrakter fra *Valeriana officinalis* [14].

Det er viktig å påpeke at det er stor variasjon, både når det gjelder tilstedeværelse og mengde, av konstituentene. Variasjonen er stor artene imellom, men man finner også variasjoner innen hver art. Årsaken kan være miljømessige faktorer slik som klima og jordsmonn. Det ser også ut til at innholdet av ulike stoffer varierer med vekstsesongen, slik at innholdet er avhengig av når planten høstes [13]. Disse faktorene er det viktig å ta hensyn til når man skal produsere

produkter som inneholder legevendelrot. Dyrkingen av plantene bør foregå under kontrollerte betingelser, slik at den er mest mulig reproducerbar.

Terpenoider som ikke fins i de flyktige oljene:

**Valepotriater (Valeriana Epoxy Triester)**, kan deles inn i to grupper basert på kjemisk struktur:

Dien-type: valtrat, isovaltrat og acevaltrat er de mest kjente.

Monoen-type: didrovaltrat, isovalerohydroxydidrovaltrat er de mest kjente [13].

Valepotriater av dien-type er labile forbindelser som i vandige miljøer raskt spaltes til baldrinaler [15]. Valepotriatenes cytotoxisitet skyldes deres alkylende egenskaper. Det er hovedsakelig valepotriatenes epoxy-gruppe som er årsaken til de alkylende egenskapene [15].

Nedbrytningsprodukter:

Valepotriatene hydrolyserer forholdsvis raskt i vann. Etter noen dager fins det svært små mengder av valepotriater i vandig ekstrakt eller i fortynnet hydroalkoholisk ekstrakt.

Valepotriatene metaboliseres også i GI-traktus. I denne prosessen dannes produktene baldrinal, homobaldrinal, deacybaldrinal og vatroxal. Disse forbindelsene absorberes godt fra GI-traktus [13].

Nitrogenholdige forbindelser:

Alkaloider er til stede kun i små mengder i Valerianaceae. To av alkaloidene, valerinin og actinidin, har stor strukturlikhet med valepotriatene. Siden det fins såpass små mengder alkaloider i Valerianaceae er det lite sannsynlig at de i særlig grad bidrar til planteekstraktenes effekter [13].

Aminosyrer:

*Valeriana officinalis* inneholder ganske store mengder aminosyrer. Hänsel og Schultz har i en studie vist at det er mest til stede av tyrosin, glutamin og GABA ( $\gamma$ -aminosmørsyre) [16].

Santos et al har senere demonstrert tilstedeværelsen av glutamin, arginin og GABA [17].

I tillegg til produktene som er nevnt ovenfor har man også påvist fenylpropanoider, fenolsyrer, lignaner, flavonoider, fettsyrer og estere av fettsyrer i valerianaceae [13].

Til tross for at svært mange av innholdsstoffene i *Valeriana officinalis* og andre arter av Valerianaceae er kartlagt og studert er det fortsatt uklart hvilket eller hvilke av innholdsstoffene som er ansvarlig for den sedative effekten. Innholdsstoffer som sannsynligvis bidrar er valepotriater og derivater av disse (acetoxxyvalerensyre og hydroxyvalerensyre) [13]. I tillegg er det sannsynlig at de essensielle oljene kan spille en rolle for den biologiske aktiviteten.

### **Studier**

Det er utført en rekke studier av *Valeriana officianlis* L. I de fleste tilfellene dreier det seg om studier utført på vandige eller hydroalkoholiske ekstrakter.

I denne oppgaven fokuseres det på de studiene hvor man har sett på CNS-effekter av *Valeriana officinalis*. Siden oppgaven handler om Valerina Natt som er et mildt beroligende og søvnfremkallende middel, er studier som kan belyse innholdsstoffenes effekter på sentralnervesystemet av interesse. Studier som ser på sikkerhet, for eksempel studier på cytotoksisitet og teratogenitet, er også inkludert eller nevnt. I tillegg nevnes studier som har vist andre effekter av ekstrakter av *Valeriana officinalis*.

Studiene i hvert avsnitt presenteres i stigende rekkefølge etter årstall.

### **In-vitro studier**

Det er utført flere in-vitro studier hvor interaksjoner mellom ekstrakter av ulike plantedeler av *Valeriana officinalis* (som oftest roten og rotforgreininger) eller rene forbindelser fra planten og CNS-reseptorer (GABA-, benzodiazepin- og barbituratreseptorer) har blitt undersøkt. De fleste studiene er utført på reseptorer fra rottehjerner eller musehjerner.

I en studie ble det vist at både hydroalkoholekstrakt og vandig totalekstrakt, samt den vandige fraksjonen derivert fra hydroalkoholekstraktet viste affinitet for GABA<sub>A</sub>-reseptorer.

Den lipofile fraksjonen av hydroalkoholekstraktet og dihydrovaltrat viste affinitet for barbituratreseptorer og, i mindre grad, for benzodiazepinreseptorer. Ut i fra dette foreslås det at den sedative effekten som har blitt observert både hos mennesker og i forsøksdyr kan tilskrives en interaksjon mellom ukjente komponenter som er tilstede i totalekstraktet og GABA<sub>A</sub>-reseptorer. I følge denne studien kan det heller ikke utelukkes at hydroalkoholekstraktet bidrar til den sedative effekten: Det inneholder valepotriater som kan interagere med de allosteriske setene på GABA-reseptorer. (Kontrollerer influks av anioner) [18].

Santos et al har i en studie vist at vandig ekstrakt av *Valeriana officinalis* (ekstrakt av både rot og rotforgreininger) inhiberer opptak av [<sup>3</sup>H]GABA i synaptosomer og induserer Ca<sup>2+</sup>-uavhengig frisetting av [<sup>3</sup>H]GABA som tidligere har blitt akkumulert i synaptosomer. Forsøket ble utført på isolerte synaptosomer fra rottehjernebark. (cortex) [19].

Cavadas et al har i en studie sett på interaksjoner mellom vandig ekstrakt og hydroalkoholekstrakt av *Valeriana officinalis* og GABA<sub>A</sub>-reseptorer. Her ble det brukt [<sup>3</sup>H]muscimol bindingsteknikk til synaptiske membraner fra hjernebark hos rotter. Begge ekstraktene fortrenget bundet [<sup>3</sup>H]muscimol [20]. Ortiz et al antar at årsaken til dette er det høye innholdet av aminosyrer, spesielt GABA. Dette forklarer valerianaekstraktenes effekt på GABA<sub>A</sub>-reseptorer, men ikke ekstraktenes sedative effekt [21].

Enkelte studier har vist at den sedative effekten av valerianaekstrakter er knyttet til valerensyre. I denne studien ville man derfor teste effekten av valerensyre på [<sup>3</sup>H]muscimol-binding. Valerensyre greide ikke å fortrenge [<sup>3</sup>H]muscimol [20].

Denne studien forklarer effekten av *Valeriana officinalis*-ekstraktet *in-vitro* med det høye innholdet av endogent GABA. Når det gjelder den sedative effekten sett *in-vivo* er det lite sannsynlig at GABA bidrar. GABA vil ikke kunne krysse blod-hjerne barrieren i særlig stor grad, og dermed er det lite sannsynlig at den sedative effekten kan tilskrives GABA [20]. I andre studier har man ikke funnet sporbare mengder av GABA [21].

I en tysk studie har det blitt vist at valerenal og valerensyre fra *Valeriana officinalis* ga en signifikant økning i innhold av dopamin i corpus striatum fra rottehjerne. I dette forsøket ble 25 mg/kg valerensyre i en blanding av alkohol, polyetylenglykol og vann applisert [22].

En studie gjort på hydroalkoholekstrakt av roten fra *Valeriana officinalis* viste at lave konsentrasjoner av ekstraktet øker [<sup>3</sup>H]flunitrazepam-binding til membraner fra hjernebark hos rotter, mens høyere konsentrasjoner av ekstraktet isteden ga en inhibering av den samme [<sup>3</sup>H]flunitrazepam-bindingen. (Svært lave konsentrasjoner av ekstraktet ga ingen påvirkning av bindingen av [<sup>3</sup>H]flunitrazepam). Disse resultatene tyder på at hydroalkoholekstrakt av *Valeriana officinalis* inneholder minst to ulike biologisk aktive stoffer som kan interagere med bindingssteder for [<sup>3</sup>H]flunitrazepam, noe som er konsistent med resultater fra tidligere studier.

I tillegg fant man at legevendelrotekstraktet potenserer K<sup>+</sup>- eller veratridinstimulert frisetting av [<sup>3</sup>H]GABA. Små mengder av ekstrakt ga ingen induksjon av [<sup>3</sup>H]GABA-frisetting. Frisettingen økte derimot med økende dose, noe som tyder på en doseavhengig effekt. Effekten økte merkbart ved depolarisering av membranen. Man viste også at ekstraktene har en inhibitorisk effekt på synaptosomalt [<sup>3</sup>H]GABA-opptak. Resultatene fra denne studien bekrefter at valerianaekstrakter har effekt på GABA<sub>A</sub>-reseptorer. De viser også at ekstraktene kan utøve sin effekt på presynaptiske deler av de GABAerge neuronene [21].

### **In-vivo studier**

Leuschner et al har i en studie sammenlignet effekten av ekstrakt fra roten av *Valeriana officinalis* og isolerte fraksjoner av dette med effekten av diazepam og haloperideol med tanke på neurofarmakologisk effekt. Studien ble utført på mus og dosene som ble gitt tilsvarte 0,5-800 mg valerianarot/kg kroppsvekt. Man fant at etanolekstraktet av *Valeriana officinalis* L. i de gitte dosene ikke viste noen effekt på utforskende bevegelse (rearing), smertefølelse (nociception) eller kroppstemperatur. Diazepam derimot, viste en klar reduksjon i utforskende bevegelse, senket kroppstemperaturen og ga en svak ptose.

Disse forsøkene viste ingen beroligende, benzodiazepinlignende effekter av Valeriana-ekstraktene. Dette funnet er i samsvar med negative funn fra tidligere forsøk.

Valerianaekstraktet viste derimot krampeløsende effekter i noen av forsøkene. Det ble administrert tre krampeinduserende stoffer: Picrotoxin, harman og pentetrazol. Valeriana-ekstraktet viste effekt mot picrotoxininduserte kramper. Ekstraktet viste også effekt på kramper indusert av harman, men bare i én dose. Ekstraktet viste ingen effekt på pentetrazolinduserte kramper. Valeriana-ekstraktet ga også en forsterkning av barbiturateffekter, ved at det forlenget thiopental-indusert anestesi. Denne effekten er også sett i tidligere studier [23].

### **Sikkerhet (in-vivo)**

Tufik et al har i en studie sett på effekten av valepotriater, administrert over lang tid, på rotter og deres avkom. Det ble brukt en blanding av valepotriater (80 % dihydrovaltrat, 15 % valtrat og 5 % acevaltrat). Valepotriatene ble gitt én gang daglig i 30 dager. Man opererte med 3 ulike doseringer administrert til tre ulike grupper av forsøksdyr. Doseringene var 6 mg/kg, 12 mg/kg og 24 mg/kg.

Man fant at valepotriatene ikke ga noen endring i gjennomsnittlig lengde av østrogensyklusen eller antall østrogenfaser i løpet av 30-dagers perioden. Man fant heller ingen endringer i fertilitet.

Når det gjaldt synlige effekter på avkommet ble det ikke funnet noen statistisk signifikante forskjeller mellom forsøksgruppene og kontrollgruppen. Man fant heller ingen signifikante forskjeller mellom forsøksgruppene imellom. Ved indre undersøkelse av avkommet fant man signifikante forskjeller mellom kontrollgruppen og de to gruppene som hadde blitt gitt valepotriater tilsvarende 12 mg/kg og 24 mg/kg. Man fant også en signifikant forskjell mellom gruppen gitt 6 mg/kg og gruppen gitt 12 mg/kg. Alle funnene viste økende tendens til fosterskader ved økende dose av valepotriater.

I denne studien ble også valepotriaters effekt på kroppstemperaturen undersøkt.

Valepotriater ble administrert henholdsvis peroralt og intraperitonealt og temperaturendringene ble registrert. Man fant en signifikant reduksjon i temperatur i alle gruppene etter 1, 2 og 4 timer (med unntak av gruppen gitt 12 mg/kg etter 2 timer) etter intraperitonealt inntak. Man fant ingen signifikante forskjeller etter peroralt inntak. Tufik et al. mener dette kan tyde på at hypotermisk effekt av valepotriater etter intraperitoneal administrasjon, selv om man i denne studien ikke fant at dette var doseavhengig [24].

### **Cytotoksisitet**

Bos et al har i en studie undersøkt cytotoksiske effekter av valerianatinkurer og innholdsstoffer fra *Valeriana officinalis*. Tinkturene, som var lagd av roten og rhizomene fra tre valerianaspecier (*Valeriana officinalis*, *Valeriana edulis* og *Valeriana wallichii*), ble ved HPLC analysert for valepotriater, baldrinaler og valerensyrer. De ble også testet for cytotoksisitet, til dette brukte man cellelinjer fra to ulike krefttyper og en test kalt MTT. I denne studien fant man at valepotriater av dien type (valtrat, isovaltrat og acevaltrat) viste høyest grad av cytotoksisitet med IC<sub>50</sub> verdier på 1-6 µM etter kontinuerlig inkubasjon. Valepotriatene av monoene type viste 2-3 ganger lavere grad av cytotoksisitet. Baldrinal og homobaldrinal, som er nedbrytningsprodukter av valepotriater, viste 10-30 ganger lavere toksisitet enn valepotriatene selv.

Både nylagde tinkturer og tinkturer som hadde vært lagret ble undersøkt. Nylagde tinkturer hadde et høyt innhold av valepotriater og viste også størst grad av cytotoksisitet. Valepotriatene nedbrytes under lagring, og de tinkturene som hadde vært lagret hadde et lavere innhold av valepotriater og viste lavere grad av cytotoksisitet.

Valepotriatenes cytotoksisitet skyldes deres alkylende egenskaper. Det er hovedsakelig valepotriatenes epoxy-gruppe som er årsaken til de alkylende egenskapene [15].

### 1.6.2 SITRONMELISSE – *MELISSA OFFICINALIS*

Arten sitronmelisse, *Melissa officinalis* L., hører til leppeblomstfamilien; Laminaceae/Labiatae.

Plantene vokser i tempererte soner.

Sitronmelisse vokser fra en flerårig rotstokk.

Denne skyter rette, firkantede stengler med en høyde på 60-100 cm. Når planten blomstrer forgrener stenglene seg. Bladene er lysegrønne, hjerteformede og vokser i motstående par. Fra de øvre bladfestene vokser det kvaster av hvite blomster. Spesielle kjennetegn: Planten lukter sitron, særlig bladene, hvis de gnis mellom fingrene [10].



#### Innholdsstoffer

Bladene fra *Melissa officinalis* inneholder flyktige oljer. Innholdet (mengden) og sammensetningen av eteriske oljer varierer mye. De eteriske oljene inneholder først og fremst mono- og sesquiterpener. De innholdsstoffene det har blitt funnet mest av er citral (neral + geranial) og citronellal. Citronellal er med på å gi den karakteristiske sitronaktige lukten. I tillegg har det blitt funnet mye av sesquiterpenhydrokarbonet  $\beta$ -carophyllene [25]. To polyfenoliske forbindelser, melitricsyre A og B, har blitt isolert fra *Melissa officinalis* [26].

#### In-vitro studier

Forster et al har studert antispasmodisk effekt av alkoholiske ekstrakter av blant annet *Melissa officinalis*. Acetylcholin og histamin ble brukt for å fremkalle spasmer. Verken 2,5 ml/l eller



10 ml/l hydroalkoholisk ekstrakt av *Melissa officinalis* viste seg å ha signifikant antispasmodisk aktivitet [27].

Reiter og Brandt har i en studie undersøkt hvorvidt noen flyktige oljer virker relakserende på glatt muskulatur fra marsvin. Resultatene ble sammenlignet med den relakserende effekten av katekolaminer og fosfodiesterasehemmere. Studien viste blant annet at olje fra bladene til *Melissa officinalis* hadde en relakserende effekt på glatt muskulatur [28].

Wake et al har i en studie undersøkt aktivitet av blant annet *Melissa officinalis* på acetylkolinreseptorer. Det ble undersøkt hvorvidt, eller i hvor stor grad, *Melissa officinalis* hadde evnen til å fortrenge [<sup>3</sup>H]-(N)-nikotin og [<sup>3</sup>H]-(N)-skopolamin fra nikotinerge og muskarinerge reseptorer. *Melissa officinalis* viste størst evne til å fortrenge [<sup>3</sup>H]-(N)-nikotin [29].

### **In-vivo studier**

Soulimani et al har i en studie undersøkt den neurotrope virkningen av et hydroalkoholisk ekstrakt av *Melissa officinalis* i mus. Det ble administrert doser på 3, 6, 12.5, 25, 50 og 100 mg/kg, mens kontrolldyrene fikk 0,9 % NaCl-løsning under samme eksperimentelle forhold. Det ble utført forskjellige tester på søvninduserende, søvnpotenserende og analgetisk effekt. Det viste seg at høye doser av *Melissa officinalis* ga en perifer analgetisk effekt. Høye doser induserte og potenserte søvn [30].

Coleta et al har i en studie sammenlignet effekten av *Melissa officinalis* L., *Tilia europea* L., *Passiflora edulis* Sims og *Hypericum perforatum* L. i en test som heter "Elevated Plus Maze Anxiety Test". Testene "Open Field" og "Wire" ble også utført. Alle testene ble utført på mus. Doser av M.officinalis på 5 og 10 mg/kg ga sterke abdominalsammentrekninger hos musene og forringet dermed resultatet av testene. Dette ble ikke sett i doser på 50 og 100 mg/kg. Coleta antar at dette kan skyldes andre effekter som maskerer eventuelle abdominalsammentrekninger, men påpeker at dette er en hypotese som må testes.

En in-vivo studie har vist at *Melissa officinalis* kan ha effekt ved topikal behandling av Herpes labialis [31].

### 1.6.3 HUMLE – *HUMULUS LUPULUS*

Arten humle, *Humulus lupulus*, hører til hampefamilien; Cannabaceae. Plantene vokser i tempererte soner. Humle er en klatreplante og kan bli 2-3 meter høy, enda høyere hvis den dyrkes. Om våren får plantene tynne, grovhårede stilker og langstilkede motstående blader. Hunn- og hannblomster vokser på forskjellige planter [10]. Humle er kanskje først og fremst kjent som en ingrediens i øl.



#### Innholdsstoffer

Langezaal et al har utført en farmakognostisk studie av *Humulus lupulus* L. I denne studien ble ulike komponenter fra humle isolert og analysert. Man brukte planteprøver fra ulike kultivarer. Det ble brukt ulike kromatografiske og spektroskopiske teknikker. Ved hydrodestillering isolerte man eteriske oljer fra plantefrukten. Alle oljeprøvene som ble analysert besto hovedsakelig av monoterpener og sesquiterpener. Det ble funnet spesielt store mengder av  $\alpha$ -humulen (ca. 40 %) og  $\beta$ -myrcen (42-58 %). Andre deler av planten ble også undersøkt for innhold av essensielle oljer, men man fant at innholdet var svært lavt. Blant stoffene man fant i den essensielle oljen fra bladene var  $\beta$ -carophyllen og  $\alpha$ -humulen [32]. I en annen studie har man funnet stoffet 2-metyl-3-buten-2-ol og lignende, en forbindelse som muligens kan bidra til den sedative effekten av humle [33].

### **In-vitro studier**

De studiene som er gjort om *Humulus lupulus in-vitro* dreier seg stort sett om andre effekter enn CNS-effekter. Her beskrives kort én *in-vitro* studie som dreier seg om CNS- effekter.

I tillegg nevnes enkelte *in-vitro* studier som har sett på andre effekter.

Müller et al har undersøkt interaksjoner mellom både et rent ekstrakt av legevendelrot og et kombinert ekstrakt av legevendelrot og humle og adenosinreseptorer. Begge ekstrakter viste selektiv affinitet for A<sub>1</sub>-adenosinreseptorer og begge ekstrakter viste også delvis agonistaktivitet på disse reseptorene [34].

Et flavanon isolert fra humle har vist antifungal aktivitet [35].

Xanthohumol, en forbindelse isolert fra humle, inhiberer diacylglycerol transferase fra rottelever [36].

Det har blitt vist at gentranskripsjon av cyclooxygenase-2 gener undertrykkes av humulon fra humle [37].

### **In-vivo studier**

Bravo et al har utført en farmakologisk studie av den beroligende effekten av *Humulus lupulus*. 3 ulike løsninger av humle ble undersøkt. Løsningene inneholdt 10 % humle i henholdsvis vann, eter og 60 % alkohol. Forsøksdyrene var rotter. Disse ble gitt ca. 1 ml løsning per 20 g kroppsvekt eller de ble gitt 1 ml av løsningenes løsningsmiddel (vann, eter eller 60 % alkohol) per 20 g kroppsvekt. Løsningene ble gitt intraperitonealt. Deretter ble det gjennomført ulike tester.

Samtlige løsninger ga en reduksjon av spontan aktivitet. Eterløsningen ga en større reduksjon enn alkoholløsningen som igjen ga en større reduksjon enn den vandige løsningen [38].

Da-Silva et al har studert effekten av  $\beta$ -myrcen på gnagere.  $\beta$ -myrcen er et av stoffene det er funnet mye av i *Humulus lupulus*. (I denne studien brukte man  $\beta$ -myrcen fra sitrongress). Formålet var å finne ut hvorvidt  $\beta$ -myrcen gir en perifer eller sentral analgetisk effekt hos gnagere. Rotter og mus ble gitt  $\beta$ -myrcen 1 mg/kg peroralt. En time etter administrering av legemiddel ble det gjennomført en rekke tester for å undersøke neurofarmakologisk effekt. Det ble ikke funnet noen effekt på utforskende og følelsesmessig oppførsel hos dyrene.  $\beta$ -myrcen hadde heller ingen effekt på beskyttende effekt mot pentylenetetrazol (PTZ)-induserte kramper hos mus. Disse resultatene tyder på at  $\beta$ -myrcen ikke har en anxiolytisk effekt som ligner på effekten av benzodiazepiner. Resultatene viser også at det er lite sannsynlig at  $\beta$ -myrcen har effekt på sentralnervesystemet [39].

Lee et al har studert effektene av *Humulus lupulus* -ekstrakt på sentralnervesystemet hos mus. Musene ble gitt doser på 100, 250 eller 500 mg/kg 30 minutter før hver test ble gjennomført. Doser på over 100 mg/kg ga en signifikant forlengelse av overlevelsestid ved PTZ- induserte kramper og en signifikant økning i latens før slikking av poter ved varm plate- test. Doser over 250 mg/kg ga en muskelrelakserende effekt og økte fenobarbital-indusert søvntid. Ved doser på 500 mg/kg ble det observert en antikonvulsiv effekt mot PTZ-induserte kramper. I tillegg ga doser på 500 mg/kg en reduksjon av kroppstemperaturen [40].

## **1.7 KLINISKE STUDIER UTFØRT MED ÉN ELLER FLERE AV DE TRE DROGENE**

Det er gjort flere kliniske utprøvnings på *Valeriana officinalis*, *Melissa officinalis* og *Humulus lupulus*. (En studie gjort på *Valeriana wallichii* er også inkludert).

Det de fleste av disse utprøvningsene har til felles er at de ikke tilfredsstiller de krav som stilles til kliniske utprøvnings (Good Clinical Practice, GCP) og dermed har relativt liten verdi som dokumentasjon for effekt og bivirkninger.

De fleste studiene går over en så kort tidsperiode at man ikke kan trekke noen konkrete slutninger om drogenes eventuelle effekt eller mangel på sådanne.

I mange tilfeller er det svært få forsøkspersoner som deltar i studiene, noe som gjør at resultatene lettere kan bli gjenstand for tilfeldigheter. Generelt er det også mange studier som har mangelfull forsøksdesign.

Mange av de kliniske studiene som er utført på legevendelrotpreparater eller kombinasjonspreparater inneholdende legevendelrot har kun utført subjektive målinger av søvn, det vil si at pasientene/studiedeltakerne selv rapporterer hvordan de opplever søvnen og andre parametere i tilknytning til søvn. En fordel med subjektive målinger er at man får vite hvordan pasientene selv opplever effekten, noe som jo er viktig i behandlingsøyemed. En ulempe er at resultatene blir mindre pålitelige/mer tilfeldige og at de ikke lett kan sammenlignes med resultater fra andre studier. Det vil for eksempel ofte være vanskelig for folk å vurdere hvor lang tid det går før de sovner, man sovner jo før man får tatt tiden... Man vet fra tidligere studier at mange mennesker undervurderer sin egen søvnmengdes.

I en del studier har man valgt å bruke objektive metoder for å måle søvnparametre som for eksempel søvnkvalitet og søvnsammensetning, antall oppvåkninger, varighet etc.

Polysomnografi er regnet som den mest ideelle metoden for objektiv vurdering av søvn.

Polysomnografi vil vanligvis utføres i søvnlaboratorier, der man har alt det nødvendige utstyr for å kunne foreta de ønskede målingene. Ulempen med dette er at folk må sove et annet sted enn i sine vante omgivelser, noe som, iallfall til en viss grad, vil kunne påvirke resultatene.

Man bør gjøre flere målinger for å oppnå robuste data. De fleste av studiene som har benyttet seg av polysomnografi har i tillegg benyttet subjektive målinger, for eksempel ved hjelp av spørreskjemaer eller søvndagbøker.

Noen av studiene er utført på personer som ikke lider av søvnforstyrrelser. Man vil sannsynligvis ikke merke noen nytteeffekt av svake sovemidler hvis man ikke sover dårlig fra før.

En del av studiene er utført på personer med søvnproblemer. I enkelte tilfeller dreier det seg om diagnostiserte søvnproblemer, mens det i andre tilfeller dreier seg om selvopplevde

søvnproblemer. Igjen vil man ha et problem med at mange mennesker undervurderer sin egen søvnmengde og kvalitet, og at kriteriene for søvnproblemer varierer fra studie til studie, slik at det blir vanskelig å sammenlikne resultatene.

For samtlige studier gjelder det at man har ekskludert personer med alvorlig sykdom, for eksempel hjerte-/karsykdom. Gravide kvinner er også blitt ekskludert i samtlige studier.

Studiene i hvert avsnitt presenteres i stigende rekkefølge etter årstall.

### 1.7.1 STUDIER PÅ ENKELTSTOFFER

#### *Valeriana officinalis*

Leathwood et al har funnet at et vandig ekstrakt av roten av *Valeriana officinalis* forbedrer subjektiv søvnkvalitet. 166 personer ble inkludert i studien, mens 126 personer fullførte studien. Hver person mottok 9 prøver som skulle testes. 3 av disse inneholdt placebo (brunt sukker), 3 inneholdt 400 mg ekstrakt av *Valeriana officinalis* og *Humulus lupulus* og 3 inneholdt et registrert (og reseptfritt) preparat inneholdende *Valeriana officinalis* og *Humulus*

*lupulus*; Hova®. Prøvene var kun merket med et kodennummer og ble gitt i ulik rekkefølge. Prøvene skulle inntas en time før sengetid på ikke påfølgende kvelder. Morgenen etter hvert inntak skulle et spørreskjema fylles ut.

For å registrere søvnlatens (tid før søvn) spurte man deltakerne om hvorvidt de hadde sovnet raskere enn vanlig, som vanlig eller senere enn vanlig. Man fant en statistisk signifikant forskjell mellom placebo og valerianaekstraktet. Ved nærmere analyse av undergruppene i materialet fant man den mest uttalte effekten hos de eldre deltakerne.

For å registrere søvnkvalitet spurte man deltakerne om hvorvidt de hadde sovet bedre enn vanlig, verre enn vanlig eller som vanlig. Også her fant man en signifikant forskjell mellom

valerianaekstraktet og placebo. Ved en nærmere analyse av undergruppene fant man at de som mente at de sov godt fikk liten eller ingen effekt av valerianaekstraktet.

Nattlige oppvåkninger, hvorvidt man husket drømmer og morgentrøtthet ble også registrert. Når det gjaldt de to første parametrene fant man ingen signifikante forskjeller mellom de tre prøvene. Når det gjaldt morgentrøtthet fant man at dette forekom hyppigere med Hova® enn med placebo og valerianaekstrakt [41].

Geßner et al har utført en studie på langtidseffekter av et legevendelrotpreparat, Harmonicum Much®, på søvn hos personer med søvnforstyrrelser. 21 personer (12 kvinner og 9 menn) mellom 19 og 68 år deltok i denne enkelt blinde, kryssede studien. Studien begynte med en 5-dagers forfase, deretter fulgte 9 dager med medikasjon. Etterpå fulgte en 5-dagers utvaskingsperiode, 9 nye dager med medikasjon og til slutt en 5-dagers avslutningsfase. I de første 9 dagene med medikasjon fikk samtlige deltakere 2 kapsler Harmonicum Much®. Hver kapsel inneholdt 120 mg virkestoff. De siste 9 dagene med medikasjon fikk samtlige placebo. Effekten ble registrert ved hjelp av spørreskjemaer som ble fylt ut hele studien igjennom. Bruk av legevendelrotpreparatet ga en statistisk signifikant bedring av søvnkvalitet, og en statistisk signifikant reduksjon av oppvåkninger, latenstid før søvn, perioder med søvnforstyrrelser og dårlig søvn. Samtlige resultater var kun basert på subjektive målinger [42].

Balderer og Borbély har utført en studie hvor vandig ekstrakt av roten fra *Valeriana officinalis* ble prøvd ut på 18 personer (9 kvinner og 9 menn) mellom 21 og 26 år. Studiedeltakerne var delt i to grupper slik at 10 av dem sov hjemme og 8 av dem sov i et søvnlaboratorium. Søvn ble evaluert ved bruk av spørreskjemaer, skalaer og motorisk aktivitet om natten. Hos gruppen som sov i søvnlaboratoriet utførte man i tillegg polysomnografiske målinger og spektralanalyse av søvn-EEG.

Den gruppen som sov hjemme inntok 4 kapsler 30 minutter før sengetid hver onsdag og torsdag kveld i 3 påfølgende uker. De tre dosene var henholdsvis 450 mg legevendelrot-ekstrakt, 900 mg legevendelrotekstrakt og placebo. Behandlingen var blindet. Spørreskjemaer og skalaer ble fylt ut om morgenen og nattlig motorisk aktivitet ble registrert ved hjelp av en monitor festet til ankelen.

Den andre gruppen sov i søvnlaboratoriet i 5 påfølgende netter. Den første natten fungerte som tilvenningsnatt. Fra og med dag nummer to ble hver av deltakerne gitt 4 kapsler hver kveld. Én av kveldene inneholdt kapslene 900 mg legevendelrotekstrakt, mens de tre resterende kveldene ble gitt placebo. Fordelingen var randomisert og dobbelt blindet. Spørreskjemaer og skalaer ble fylt ut hver morgen. I tillegg registrerte man nattlig motorisk aktivitet, polygrafiske opptak av søvn og spektralanalyse av søvn-EEG.

De deltakerne som sov hjemme opplevde redusert latenstid før søvn og redusert våken tid i løpet av natten. Nattlig motorisk aktivitet økte i den først tredjedel av natten og avtok i tredje tredjedel av natten. Hos pasientene i søvnlaboratoriet fant man derimot ingen signifikante forskjeller fra placebo. Man fant heller ingen endringer i søvnstadier eller EEG-spektra. De øvrige resultatene, subjektive mål og nattlig motorisk aktivitet, korresponderte med resultatene i ”hjemmegruppen” [43].

Schmidt-Voigt beskriver en studie gjennomført av 982 allmennleger i Tyskland. Studien inkluderte 11 168 pasienter med en gjennomsnittsalder på  $50 \pm 18$  år. Preparatet som ble prøvd ut, Baldrian-Dispert®, inneholder en mengde tilsvarende 45 mg tørrekstrakt av valerianarot (art ikke angitt). Preparatets effekt på søvn og uro ble registrert ved hjelp av spørreskjemaer. På forhånd var pasientene delt inn i grupper avhengig av type søvnproblem: vanskeligheter med å sovne, vanskeligheter med å sove natten igjennom eller indre uro og spenning. 72,1 % av personene med vanskeligheter med å sovne rangerte terapiens effekt som god/veldig god, 75,5 % av personene med vanskeligheter med å sove natten igjennom gjorde det samme, mens 72,2 % av pasientene med indre uro og spenning anså effekten som god. Her var det kun snakk om subjektive resultater [44].

Schultz et al har studert effekten av et valerianapreparat på søvnpolygrafi hos personer som sover dårlig. I denne pilotstudien målte man objektive og subjektive mål på søvn. 14 eldre kvinner (gjennomsnittsalder 61 år) deltok i studien. Alle sov dårlig og tilfredsstilte minst 1 av 3 kriterier: søvnlatens  $> 30$  min, mer enn 3 nattlige oppvåkninger hvor man ikke sovner igjen etter mindre enn 5 minutter eller en totalsøvn på mindre enn 5 timer. 8 av deltakerne ble gitt et valerianapreparat, Valdispert® Forte, mens 6 av deltakerne ble gitt placebo. Første dose var på 450 mg valerianarot (eller placebo) og ble gitt 1 time før polysomnografiske opptak.



Deretter var doseringen 405 mg valerianarot (3 kapsler Valdispert® Forte) eller placebo 3 ganger daglig, altså en total døgndose på 1,2 g i 7 dager i gruppen som fikk valerianapreparat.

Polysomnografiske opptak ble gjort natten før første inntak, første natt med behandling og siste natt med behandling. Man fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn på søvnparametrene natten etter inntak av første dose. Ved målinger gjort etter inntak av siste dose fant man at valerianapreparatet ga en økning i slow-wave søvn (SWS) og en forkortning av søvntrinn 1. Endringene i SWS var ikke statistisk signifikante.

Subjektive målinger av søvn foregikk ved utfylling av søvndagbok og spørreskjemaer (morgen og kveld). Man fant ingen statistisk signifikante resultater basert på de subjektive målingene. Denne studien hadde få deltakere. I tillegg var søvndata ved baseline svært ulike for de to gruppene, noe som kan ha hatt stor påvirkning på resultatet [45].

Donath et al har studert effekten av valerianaekstrakt på søvnstruktur og søvnkvalitet i en randomisert, dobbelt blind, placebokontrollert og krysset studie. 16 forsøkspersoner (4 menn og 12 kvinner) fra 22 til 55 år (gjennomsnittsalder var 49 år) deltok i studien. Samtlige var tidligere diagnostisert med insomni. Deltakerne ble gitt kapsler med et innhold tilsvarende 300 mg valerianarot per kapsel eller placebo. Doseringen var 2 kapsler 1 time før sengetid, altså en dagsdose på 600 mg. Studien var todelt, slik at de deltakerne som fikk valerianapreparat i første periode ble gitt placebo i andre periode og motsatt. Søvnstruktur ble målt ved polysomnografi. I løpet av den totalt 44 dager lange studieperioden ble det foretatt 8 polysomnografiske opptak. Data om subjektive parametre som søvnkvalitet og morgentrøtthet ble innhentet ved bruk av spørreskjemaer.

Enkeltdose av valerianapreparat viste ikke noen effekt på verken søvnstruktur eller subjektive søvnparametre. Etter behandling i 14 dager fant man at søvneffektivitet målt ved polysomnografi viste en signifikant økning både i valerianagruppen og placebogruppen sammenlignet ved polysomnografiske opptak gjort ved baseline.

Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom valerianagruppen og placebogruppen når det gjaldt parametre som beskriver slow-wave søvn. Administrasjon av valeriana ga en reduksjon i latenstid før slow-wave søvn. Når det gjaldt de subjektive dataene mente 10 av 16 personer at de hadde redusert søvnlatens når de brukte valerianapreparatet. Disse dataene

samsvarte ikke med de polysomnografiske målingene, der man ikke så noen endring i latenstid før søvn. De andre subjektive søvnparametrene forble uendret under studien.

I løpet av studien ble det rapportert 21 bivirkninger/uønskede hendelser med en varighet fra 1 til 3 dager. Flesteparten av bivirkningene forekom under behandling med placebo eller i løpet av utvaskingsperioden etter placebo [46].

Dominguez har utført en studie hvor man undersøkte effekten av et valerianapreparat på søvn hos pasienter av spansk herkomst. Samtlige av deltakerne i studien var (dag-) pasienter som mottok hjelp for psykiske lidelser ved samme sykehus og samtlige mente at de sov dårlig og hadde gjort det i minst en måned.

23 pasienter fra 21 til 75 år ble inkludert i studien. 20 av dem fullførte studien.

Pasientene ble gitt et valerianapreparat ("Nature's way") som inneholdt 470 mg valerianarot per kapsel. Valerianapreparatet ble gitt i tillegg til pasientenes vanlige legemiddelregime, som også inkluderte sedative legemidler. Doseringen var 1 kapsel før sengetid hver kveld i en uke, deretter kunne dosen økes til maksimum 3 kapsler per kveld. Studien varte i to uker.

Resultatene ble registrert i spørreskjemaer om søvn. Disse ble fylt ut ved baseline, etter første studieuke og etter andre studieuke.

I spørreskjemaene kunne man rangere effekten av valerianapreparatet slik: 1: ikke effektivt, 3: moderat effektivt, 5: ekstremt effektivt. 15 av deltakerne klassifiserte effekten av preparatet som 4 eller 5 (5= ekstremt effektivt).

I tillegg skulle deltakerne rangere sin egen søvnkvalitet og en eventuell forbedring av denne. Etter uke 1 klassifiserte 16 pasienter sin søvnkvalitet som moderat forbedret. Etter 2 uker var det fortsatt 16 pasienter som klassifiserte sin søvn som moderat forbedret. Den generelle forbedringen etter 2 uker var signifikant bedre enn etter 1 uke, noe som får forskerne til å spørre seg om det kan foreligge et tidsavhengig dose-respons forhold [47].

Denne studien var ikke randomisert eller blindet. Det ble heller ikke innhentet noe informert samtykke fra pasientene, dermed kan ikke studien ha vært godkjent av en etisk komité.

Pasientene fikk imidlertid informasjon om studiens rasjonale før de eventuelt ga sitt muntlige samtykke til å delta [47].

Herrera-Arellano et al har studert den hypnotiske effekten av *Valeriana edulis*. *Valeriana officinalis* ble brukt som kontrollpreparat i studien. Dette var en randomisert, dobbelt blind og krysset studie med 20 deltakere (14 kvinner og 6 menn) med en alder på 29-55 år. Samtlige deltakere hadde diagnosen insomni. (Tilfredsstilte DSM III-R kriterier fra American Psychiatric Association, diagnostisert av utprøver). 450 mg standardisert hydroalkoholisk ekstrakt av *Valeriana edulis* ble sammenlignet med tilsvarende dose *Valeriana officinalis*. Studien gikk over fire påfølgende netter hvor 8 timer ble tilbrakt i et søvnlaboratorium. Her gjorde man polysomnografiske opptak hvor man registrerte søvnkvantitet og type søvn. I tillegg registrerte man morgentrøtthet og bivirkninger. Det ble også utført en test på anterograd hukommelse (Memory Quotient, MQ).

Begge behandlinger ga noen statistisk signifikante endringer fra baseline. Dette gjaldt antall oppvåkninger (færre), REM- søvn (rapid eye movement) (reduksjon i trinn 1 og 2 av ikke REM-søvn, økning i deltasøvn) og morgentrøtthet (reduksjon). Man så ikke noen signifikant endring i anterograd hukommelse. *Valeriana officinalis* viste noe bedre resultater enn *Valeriana edulis* når det gjaldt å forlenge total søvntid og å redusere latenstid for REM-søvn. *Valeriana edulis* ga derimot noe bedre resultater når det gjaldt reduksjon av trinn 1 og 2 av ikke REM-søvn og økning i deltasøvn.

Når det gjaldt bivirkninger ble det observert to tilfeller av dyspepsi i gruppen behandlet med *Valeriana officinalis* og ett tilfelle av dyspepsi i gruppen behandlet med *Valeriana edulis* [48].

Poyares et al har undersøkt hvorvidt valeriana kan forbedre søvnen hos pasienter med insomni etter seponering av benzodiazepiner.

Konvensjonell behandling av kronisk insomni består ofte av benzodiazepiner. Faren for tilvenning til disse legemidlene er stor, og legene er restriktive når det gjelder forskrivningen av benzodiazepiner. Bruken av benzodiazepiner forandrer søvnmonsteret, noe som gjør at brukerne kan oppleve en rebound-effekt etter seponering av disse.

I en randomisert, dobbelt blind studie deltok 19 pasienter (15 kvinner og 4 menn) med en gjennomsnittsalder på 43.3 ( $\pm 10.6$ ) år. Samtlige pasienter led av primær insomni (DSM-IV) og pasientene hadde brukt benzodiazepiner i minst 2,5 år. I tillegg fylte de kriterier for legemiddelavhengighet (DSM-IV BDZ). Alle pasientene klaget over dårlig søvn til tross for bruk av benzodiazepiner. Som kontrollgruppe brukte man 18 friske personer (9 kvinner og 9 menn) med en gjennomsnittsalder på  $37 \pm 8$  år.

Det ble foretatt en gradvis nedtrapping av benzodiazepiner i en periode på to uker. De siste to døgnene av perioden var samtlige pasienter legemiddelfrie. Etter dette ble pasientene randomisert i to grupper; den ene gruppen fikk et valerianapreparat kalt Valmane® mens den andre gruppen fikk placebo. Valerianaproduktet var framstilt av roten fra *Valeriana wallichii* og inneholdt 80 % didrovaltrat, 15 % valtrat og 5 % acevaltrat. Doser på 100 mg ble administrert 3 ganger daglig. Behandlingen varte i 15 dager.

Søvn ble registrert ved hjelp av polysomnografiske opptak. Det første opptaket ble gjort natten før nedtrappingsperioden, altså mens pasientene fortsatt brukte benzodiazepiner. Det andre opptaket ble gjort etter 15 dagers behandling med Valmane®/placebo. I tillegg tilbrakte forsøkspersonene én natt i søvnlaboratoriet under full overvåkning, slik at de skulle venne seg til omgivelsene. Forsøkspersonene fylte også ut søvndagbøker hver morgen. Denne inneholdt også en visuell analog skala for søvnkvalitet. I løpet av forsøksperioden foretok man to undersøkelser av urinprøver med hensyn på benzodiazepiner. Den ene prøven ble tatt før studiestart mens den andre ble tatt 15 dager etter seponering av benzodiazepiner.

Pasientene som fikk Valmane® oppnådde en signifikant bedre subjektiv søvnkvalitet enn de som fikk placebo. De polysomnografiske målingene viste en endring i søvnstruktur mellom natt 1 (før seponering) og natt 2 (15 dager etter seponering) både i behandlet gruppe og i placebogruppe. Man så for eksempel en reduksjon i søvnstadium 2 og i sigma-telling (antall sigma), og en økning i slow-wave-søvn og delta-telling (antall delta). Det antas at disse endringene kan ha en sammenheng med kroppens "recovery" etter seponering av benzodiazepiner.

Det var en signifikant reduksjon i våken tilstand etter søvn (oppvåkninger) i Valmane®-gruppen i forhold til placebogruppen. Pasientene som fikk valeriana hadde lengre søvnlatens

og økt alfatelling i SWS enn personene i kontrollgruppen. I denne studien er det ikke nevnt noe om bivirkninger [49].

### **Melissa officinalis**

I en randomisert, placebokontrollert, dobbelt blind, balansert-crossover studie har man studert effekten av standardisert ekstrakt av *Melissa officinalis* på kognisjon og humør. Bakgrunnen for forsøket var at *Melissa officinalis* har vist binding til kolinerge reseptorer in-vitro og at man dermed skulle kunne tro at ekstrakter av planten kan forbedre kognitiv funksjon ved Alzheimers sykdom.

20 forsøkspersoner i alderen 18-20 år deltok i studien. Av disse var 15 kvinner og 5 menn. Forsøkspersonene ble gitt enkeltdoser på 300, 600 eller 900 mg ekstrakt av *Melissa officinalis*, eller de fikk placebo. Legemidlet ble gitt én gang i uken i 4 påfølgende uker. (Forsøkspersonene måtte også møte opp en første gang. Formålet med dette besøket var å gjøre deltakerne kjent med testprosedyrene og det ble ikke administrert noe legemiddel denne dagen). Grunnen til at man lot det gå 7 dager mellom hver dose var at man ønsket en tilfredsstillende utvaskingsperiode. "CDR computerized assessment battery" ble brukt for å måle kognitiv forbedring. Humør ble målt ved bruk av "The Bond-Lader Visual Analogue Scales": "alert", "content" og "calm".

Man fant signifikante forskjeller i kognitiv opptreden etter inntak av *Melissa officinalis* vs. placebo. Når det gjaldt humør fant man også signifikante forskjeller etter inntak av *Melissa officinalis* vs. placebo; "alert" ble signifikant redusert og "calm" økte signifikant, mens man ikke så noen endring i tilstanden "content". I denne studien ble det kun registrert subjektive resultater. I denne studien undersøkte man også binding til nikotinerge og muscarinerge reseptorer *in vitro*. Man fant en lavere bindingsgrad enn det som er funnet i tidligere studier [50].

### **Humulus lupulus**

Det er ikke utført noen kliniske studier på *Humulus lupulus* alene.

## **1.7.2 STUDIER PÅ KOMBINASJONER AV ENKELTSTOFFER**

Noen studier tar for seg bruken av legevendelrot, humle eller sitronmelisse i kombinasjon med hverandre, i kombinasjon med andre droger eller i kombinasjon med konvensjonelle legemidler.

I det følgende presenteres noen slike kombinasjonsstudier. De studiene som omhandler kombinasjoner mellom legevendelrot og/eller sitronmelisse og/eller humle presenteres først. Deretter presenteres studier gjort på andre kombinasjoner av disse drogene.

### **Valeriana officinalis – humulus lupulus**

Vonderheid-Guth et al har undersøkt farmakodynamiske effekter av et ekstrakt av legevendelrot og humle på kvantitativ topografisk EEG hos friske frivillige. Dette var to enkelt blinde, placebokontrollerte, kryssede studier. 12 menn i alderen 18 til 30 år deltok i begge studiene. Etter medisineringsregistrerte man qEEG. Det ble også utført tester på mental prestasjon/ytelse og konsentrasjon.

I den første studien testet man en blanding av 500 mg legevendelrot og 120 mg humle mot placebo. Denne doseringen ga så å si ingen endring i EEG i forhold til placebo.

I den andre studien testet man en blanding av 1500 mg legevendelrot og 360 mg humle mot placebo. Ved denne doseringen så man en økning i delta, reduksjon i alfa og en svak reduksjon i betastyrke.

Når det gjaldt mental prestasjon/ytelse så man minimale endringer i forhold til placebo. Dette gjaldt begge doseringene. Man fant heller ingen signifikante endringer når det gjaldt konsentrasjon [51].

Petrowicz et al har studert en kombinasjon av *Valeriana officinalis* og *Lupuli strobulus* ved søvnforstyrrelser og psykovegetativ dysfunksjon. Dette var en overvåkningsstudie hvor man monitorerte toleranse, uønskede effekter/bivirkninger og terapeutiske egenskaper av drogekombinasjonen. 484 pasienter (63 % kvinner) med en gjennomsnittsalder på 49,5 år ble behandlet med Selon® drasjerte tabletter. Hver tablett inneholder 225 mg ekstrakt av legevendelrot og 30 mg ekstrakt av humle strobuli. Doseringen var ikke fastlagt, men ved at forskerne registrerte antall tabletter deltakerne brukte kunne de beregne gjennomsnittlig dose. Gjennomsnittlig dosering var som følger: Ved sengetid: 1,6 tabletter, på dagtid: 2,6 tabletter og total daglig dose: 3,3 tabletter. Gjennomsnittlig (median) varighet av behandlingen var 21 dager. Omtrent 23 % av pasientene hadde mottatt ”forbehandling” med andre sedative legemidler.

Søvnkvaliteten ble vurdert av pasientene selv. Basert på dette fant man ved studiens slutt at 28 % av pasientene vurderte søvnkvaliteten som vesentlig bedre, 53 % som noe bedre, 16 % som uendret og 1 % som noe verre. Det ble ikke rapportert noen bivirkninger i denne studien [52].

### **Valeriana officinalis - Melissa officinalis**

Cerny og Schmid har i en klinisk studie undersøkt tolerabilitet og effekt av legevendelrot og sitronmelisse i friske frivillige. Preparatet som skulle undersøkes (Songha Night®, også markedsført i Norge under navnet Songha Natt®) inneholdt 120 mg ekstrakt av roten fra legevendelrot og 80 mg ekstrakt av blader fra sitronmelisse.

Dette var en dobbelt blind, placebokontrollert multisenterstudie. 98 friske frivillige (58 kvinner og 40 menn) fra 20 til 70 år ble inkludert i studien. Deltakerne ble randomisert til henholdsvis aktiv behandling eller placebo ved 2:1 randomisering, slik at 66 personer havnet i gruppen som fikk Songha Night® mens 32 havnet i gruppen som fikk placebo.

Gjennomsnittsalder i gruppen som fikk Songha Night® var 33,4 år, mens gjennomsnittsalder i placebogruppen var 34,8 år. Doseringen i studien var 3 kapsler før sengetid. Dermed fikk deltakerne i aktiv gruppe en dose tilsvarende 360 mg ekstrakt av legevendelrot og 240 mg ekstrakt av sitronmelisse. Behandlingstiden var 30 dager.

I denne studien ble tolerabilitet og forekomst av bivirkninger undersøkt. I tillegg ble laboratorieparametre, søvnkvalitet og velvære registrert, og det ble utført fysiske undersøkelser av forsøkspersonene. Evaluering av tolerabilitet ble foretatt etter 30 dager med behandling. Deltakerne ble bedt om å rangere tolerabiliteten på en 5-trinns skala.

Svaralternativene var: utilfredsstillende, akseptabelt, moderat, god og utmerket. 97 % av de som fikk Songha Night® rangerte tolerabiliteten fra akseptabel til utmerket, mens 96,9 % av de som fikk placebo gjorde det samme. 3 % av de som fikk Songha Night® og 3,1 % av de som fikk placebo opplevde tolerabiliteten som uakseptabel.

28,8 % av de som fikk Songha Night® rapporterte bivirkninger, mens 28,1 % av de som fikk placebo rapporterte bivirkninger. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert.

En studiedeltaker i placebogruppen trakk seg på grunn av uakseptable bivirkninger i form av kvalme og søvnløshet. To av deltakerne i gruppen som fikk Songha Night® trakk seg, den ene på grunn av uakseptable bivirkninger i form av kvalme og søvnforstyrrelser, og den andre på grunn av manglende effekt.

Søvnkvalitet og velvære ble registrert ved at deltakerne krysset av på en visuell analog skala (VAS). I tillegg ble deltakerne spurt om hvordan de opplevde søvnkvaliteten: verre, uendret eller bedre. Basert på resultatene fra VAS var det ingen statistisk signifikant forskjell i bedring av søvnkvalitet i de to gruppene etter 30 dager. Basert på utspørringen fant man derimot at de som fikk Songha Night® opplevde en signifikant større bedring i søvnkvalitet enn de i placebogruppen. I denne studien var det ikke samsvar mellom det som ble rapportert ved utspørring og resultatene fra VAS. Samtlige resultater var subjektive [53].



**Valeriana officinalis – Piper methysticum**

Wheatley et al har studert effekten av kava (*Piper methysticum*) og legevendelrot (*Valeriana officinalis*), gitt alene og i kombinasjon, på stressindusert søvnløshet. Denne studien var en krysset pilotstudie. Studien var ikke dobbelt blindet. 24 personer (15 kvinner og 9 menn) deltok i utgangspunktet i studien. 5 av disse falt imidlertid fra etter første behandlingsperiode. Samtlige deltagere led av stressindusert insomni.

I de første 6 ukene av studien fikk alle deltakere 120 mg kava daglig. Deretter hadde man en 2 ukers utvaskingsperiode, før man gikk videre med 6 ukers behandling med 600 mg legevendelrot daglig. Etter nok en 2 ukers utvaskingsperiode fikk studiedeltakerne 6 ukers behandling med 600 mg legevendelrot og 120 mg kava daglig.

Effekten på stressindusert søvnløshet ble sett på ved å måle følgende parametre:

Stress i tre kategorier: sosialt, personlig og i forhold til hendelser i livet. En visuell analog skala (VAS) ble brukt til å måle alvorlighetsgrad av stress i hver av kategoriene og totalt. Både kava og legevendelrot ga en signifikant reduksjon av styrke/alvorlighetsgrad av totalt stress. Det ble ikke sett noen signifikante forskjeller mellom kava og legevendelrot.

Søvnforstyrrelser: Søvnforstyrrelser ble også målt ved hjelp av tre parametere: tid før søvn, timer sovnet og humør ved endelige oppvåkning. Kombinasjonen av kava og legevendelrot ga en signifikant reduksjon av styrke/alvorlighetsgrad av søvnløsheten.

Bivirkninger ble registrert ved et generelt spørsmål og deres alvorlighetsgrad/intensitet rangert på en VAS. Det ble rapportert en del bivirkninger i denne studien. De hyppigst rapporterte bivirkningene var ”livlige drømmer”, rapportert i 4 tilfeller i tidsperioden med bruk av kava og legevendelrot og i 3 tilfeller i tidsperioden med bruk av legevendelrot. Det ble rapportert 3 tilfeller av ”magebesvær” i tidsperioden med bruk av kava og legevendelrot og 3 tilfeller i tidsperioden med bruk av legevendelrot [54].

Cropley et al har undersøkt effekten av kava og legevendelrot, hver for seg, på fysiologisk og psykologisk respons på mentalt stress målt under laboratorieforhold. Studien var randomisert med hensyn på medisiner. 54 personer (30 kvinner og 24 menn) mellom 18 og 30 år deltok i denne studien. Forsøkspersonene gjennomførte en test for mentalt stress (colour/word interference task) samtidig som blodtrykk og hjerterefrekvens ble registrert. Blodtrykk og hjerterefrekvens ble også registrert under hvile, dette skjedde før testing under stress. I tillegg rangerte forsøkspersonene subjektivt graden av stress de hadde følt i løpet av forsøket. Data fra disse eksperimentene ble brukt som baselinedata.

Deltakerne ble deretter randomisert til én av tre eksperimentelle grupper. Den ene gruppen ble gitt 120 mg kava, den andre gruppen ble gitt 600 mg legevendelrot og den tredje gruppen fikk ingenting og fungerte som ikke-placebokontroll. Studiedeltakerne tok medikasjonen i 7 dager. På den sjuende dagen ble testene fra dag 1 gjennomført på nytt.

Man fant en statistisk signifikant reduksjon i hjerterefrekvens og systolisk blodtrykk under hvile i valerianagruppen i forhold til kontrollgruppen. I kavagruppen fant man også en signifikant reduksjon i systolisk blodtrykk under hvile. Man fant ingen signifikante endringer i diastolisk blodtrykk. Man fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt blodtrykk og hjerterefrekvens under mentalt stress. Subjektive vurderinger av stress viste heller ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene [55].

### **Valeriana officinalis - propranolol**

De fleste studier av legevendelrot i kombinasjon med andre stoffer dreier seg om kombinasjoner med andre droger, men i ett tilfelle har kombinasjonen av legevendelrot og konvensjonelle legemidler blitt undersøkt:

Kohnen og Oswald har studert effekten av valerianarot, propranolol og kombinasjonen av disse to på aktivering, prestasjon og humør hos friske frivillige under forhold med sosialt stress. Bakgrunnen for å velge en kombinasjon av disse to stoffene var at man ønsket å oppnå en behandling med beroligende og stressforebyggende egenskaper. Propranolol er en betablokker som reduserer somatisk aktivering/stress.

48 personer (24 kvinner og 24 menn) mellom 19 og 29 år deltok i denne studien. Studien var randomisert og dobbelt blindet. Forsøkspersonene ble randomisert til 4 grupper. De ulike gruppene fikk følgende medikasjon: placebo, legevendelrot 100 mg, propranolol 20 mg eller legevendelrot 100 mg og propranolol 20 mg.

Gruppene ble igjen delt i mindre grupper à 4 personer. Hver behandling var representert i alle gruppene, og hver gruppe hadde en forsøksleder med seg under forsøkene. 90 minutter etter medisinerings ble en og en av deltakerne bedt om å løse regnestykker. Svarene måtte sies høyt slik at de kunne kontrolleres. Hver deltaker holdt på i 1 minutt, deretter var det neste deltakers tur og så videre. 150 minutter etter medisinerings måtte studiedeltakerne utføre en konsentrasjonstest (Pauli-Arnold-Test). I løpet av disse testene målte man puls og resultater på oppgavene. I tillegg ble det fylt ut skalaer og spørsmål om stress og humør.

Det ble vist at propranolol reduserer både fysiologisk og psykisk aktivering i stressituasjoner. Dette er i samsvar med tidligere studier som er gjort på betablokkere. Legevendelrot hadde effekt på den subjektive følelsen av somatisk aktivering [56].

### **Studier hvor effekten av legevendelrot er sammenliknet med effekten av benzodiazepiner**

Gerhard et al har utført en studie hvor to plantelegemidler, et legevendelrotpreparat og et preparat av både legevendelrot og humle. Preparatene ble sammenlignet med flunitrazepam og placebo. 80 personer mellom 20 og 35 år deltok i denne studien. 4 grupper à 20 personer fikk henholdsvis legevendelrot, legevendelrot og humle, flunitrazepam eller placebo. Medikasjonen ble gitt om kvelden.

Det ble foretatt objektive tester for å måle psykomotorisk ytelse rett etter medikasjon og dagen etter medikasjon. I tillegg fylte studiedeltakerne ut spørreskjemaer. Det ble også stilt spørsmål (muntlig) om tolerabilitet av preparatene og eventuelle bivirkninger.

Man fant at den subjektive søvnkvaliteten var økt i samtlige grupper sammenlignet med placebo [57].

Kuhlmann et al har undersøkt hvordan behandling med ekstrakt fra valerianarot (ikke oppgitt hvilken type) påvirker reaksjonstid, årvåkenhet og konsentrasjon. I tillegg ønsket man å undersøke effekten på søvnkvalitet. Dette ble gjort i en randomisert, dobbelt blind utprøving med 102 deltakere. (99 fullførte studien). Preparatet som skulle prøves ut var 600 mg valerianarot. Sammenlikningspreparater var flunitrazepam 1mg og placebo. Studien besto av to deler:

Del 1: I denne delen ble det gitt en enkelt dose av valerianapreparat, flunitrazepam eller placebo om kvelden. Neste morgen utførte man kognitive tester. Etter enkeltdoseringen gjennomførte deltakerne en 7-dagers utvaskingsperiode (for å være sikker på ikke å ha rester av legemiddel i kroppen).

Del 2: Deretter fulgte en 14 dagers behandling, enten med valerianapreparat eller med placebo. Morgen etter at siste dose var inntatt utførte man de kognitive testene på nytt. Søvnkvaliteten ble registrert ved bruk av en visuell analog skala som ble fylt ut etter 14 dagers behandling med henholdsvis valerianapreparat eller placebo.

Tolerabilitet ble klassifisert av både deltakerne og utprøver på dag 2 (etter enkeltinntak) og på dag 23 (etter 14 dagers behandling).

Resultater:

Del 1: Man fant at valerianapreparatet ikke ga noen signifikant negativ påvirkning av reaksjonstid, årvåkenhet og konsentrasjon i forhold til placebo. Når det gjaldt søvnkvalitet og søvnlatens så man forbedringer etter enkeltdosering av både valerianapreparat og flunitrazepam. Det ble imidlertid observert større grad av hang-over i flunitrazepamgruppen (59,4 %) enn i valerianagruppen (30,3 %). Det ble i følge forfatterne konkludert med at det ble observert større grad av hang-over i placebogruppen (32,4 %) enn i valerianagruppen.

42 av forsøkspersonene rapporterte bivirkninger dagen etter enkeltdoseringen. 11 av disse hadde fått valerianapreparat, 12 hadde fått placebo og 19 hadde fått flunitrazepam. Det ble ikke rapportert noen alvorlige bivirkninger.

Del 2: Etter 14 dager fant man heller ikke at valerianapreparatet hadde noen negativ effekt på reaksjonstid, årvåkenhet og konsentrasjon. Man fant ingen statistisk signifikant endring i søvnkvalitet (selv om resultatene pekte mot en forbedring).

Bivirkninger ble registrert fortløpende. 80 av deltakerne rapporterte bivirkninger av mild eller moderat art i løpet av 14-dagers perioden. Hodepine og slapphet var de hyppigst rapporterte bivirkningene. Det ble ikke innberettet noen alvorlige bivirkninger. Tolerabiliteten, som ble vurdert av utprøverne, ble vurdert til å være svært god hos 89,4 % av deltakerne, god hos 6,4 % og moderat hos 4,3 %. Det var en viss uoverensstemmelse mellom utprøvers og deltakernes bedømming. Denne forskjellen ble ikke vurdert til å være klinisk relevant. I denne studien oppgis det ikke noe om hva slags valeriana-art som er brukt eller hvordan preparatet er tilberedt. Dette gjør det vanskelig å vurdere om doseringen er høy eller lav [58].

Dorn et al har utført en studie hvor effekten av *Valeriana officinalis* sammenlignes med effekten av oxazepam. Studien fokuserer på sikkerhet og tolerabilitet hos personer med ikke-organiske og ikke-psykiatriske søvnforstyrrelser. Denne studien var dobbelt blind og randomisert.

75 personer mellom 18 og 70 år deltok i denne studien. Disse ble randomisert til enten å få 600 mg valerianarotekstrakt eller 10 mg oxazepam (kontrollgruppe). Medikasjonen ble tatt før 30 minutter før sengetid i 28 dager. Søvnkvalitet og andre parametre, som for eksempel bivirkninger, ble målt ved hjelp av spørreskjemaer. Det ble i tillegg gjort laboratorietester med fokus på sikkerhet.

Dorn fant en statistisk signifikant bedring i søvnkvalitet i begge studiegruppene, men det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell gruppene imellom. 5 av deltakerne trakk seg på grunn av bivirkninger. 2 av disse hadde fått *Valeriana officinalis* og 3 hadde fått oxazepam. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert [59].

**Valerina Natt (*Valeriana officinalis*, *Melissa officinalis* og *Humulus lupulus*)**

Det er publisert én klinisk studie som omhandler selve preparatet Valerina Natt.

Denne studien presenteres nedenfor. (Studien presenteres såpass detaljert siden dette er den eneste studien som foreligger på selve preparatet).

Dette var en dobbelt blind, krysset studie utført på 27 personer over et tidsrom på 2 dager. Krysset design betyr at hver forsøksdeltaker er sin egen kontroll, i dette tilfellet betyr det at de samme personene bruker Valerina Natt én gang (kveld/natt) og referansepreparatet den neste natten, eller motsatt. I denne studien ble Valerina Natt sammenlignet med et preparat som inneholdt en dose ekvivalent med 4 mg *Radix valerianae*. Valerina Natt inneholder standardisert ekstrakt tilsvarende 400 mg *Radix valerianae*, altså 100 ganger så mye virkestoff som i kontrollpreparatet. Preparatene hadde likt utseende. (dobbelt blind).

Studiedeltagerne var 20 kvinner og 7 menn i alderen 25 til 68 år, gjennomsnittsalderen var på 54 år. Alle deltagerne led av søvnproblemer og utmattelse/tretthet, og hadde ifølge seg selv en søvnlengde på 4-6 timer per natt.

Studiedeltakerne ble randomisert i to grupper med hensyn til hvilken tablett de skulle ta den første natten. Den andre tablett skulle dermed tas den påfølgende natten. Studiedeltagerne ble informert om at studiens formål var å teste hvilken av de to legevendelrotproduktene som hadde best effekt.

Resultatene ble innsamlet etter 2 dager ved at studiedeltagerne fylte ut et spørreskjema hvor de beskrev sin egen søvn på en skala av følgende påstander: perfekt søvn, forbedret søvn, svak effekt, ingen effekt, dårligere søvn. I tillegg sammenlignet de effekten av de to preparatene: bedre den første natten, verre den første natten eller likt. I dette tilfellet ble det brukt en tegntest. Studiedeltagerne ble også spurt om bivirkninger/uønskede effekter som tretthet, slapphet neste dag og mareritt.

Resultatene viste at 21 av 27 personer opplevde Valerina Natt som bedre enn kontrollpreparatet, 2 personer opplevde preparatene som like gode og 4 opplevde kontrollpreparatet som best. Ulikheten i rangering av de to preparatene var signifikant ( $p < 0.001$ ). Man fant

ingen signifikant forskjell mellom de som tok Valerina Natt henholdsvis den første eller andre natten. Det ble ikke rapportert om noen bivirkninger.

De som ledet studien regner disse resultatene som positive, siden 44 % rapporterte perfekt søvn og 89 % bedre søvn etter bruk av Valerina Natt. Utprøverne sier selv at disse resultatene ikke kan overføres til langtidsbruk, da studien bare foregikk over 2 netter [60].

Studien viser bare subjektive resultater, altså hva folk selv opplever. Dette er forholdsvis vanlig i studier som omfatter søvnfremkallende legemidler, da det kan være vanskelig å ”måle” søvn. I de tilfellene der man bruker instrumenter og metoder for å måle søvnkvalitet kan det også være et problem at søvnen ikke forekommer under naturlige forhold (det vil si at man for eksempel må sove i et søvnlaboratorium og ikke i sin egen seng, noe som i seg selv kan bidra til dårligere eller mer urolig søvn).

Tidsperioden er kort, studien varer bare i 2 påfølgende netter, og hvert av preparatene brukes bare i én natt. Studien viser at Valeriana Natt har en akutt effekt på subjektive parametere som gjelder søvn. I og med at studien er så kort er det derimot vanskelig å vite hvorvidt disse resultatene i virkeligheten er resultatet av tilfeldigheter. Hvis studien hadde vart i en lengre tidsperiode ville sannsynligheten for at tilfeldigheter spiller inn på resultatene avtatt.

Dette er en kryssset studie, noe som gir mindre sannsynlighet for bias, da hver person er sin egen kontroll. Det som ikke har blitt gjort i denne studien er å legge inn en såkalt utvaskingsperiode, det vil si noen dager da det første preparatet ”vaskes ut”, før preparat nummer to inntas. På den måten vil man kunne unngå at eventuelle forsinkede effekter (ønskede eller uønskede) fra det første preparatet ”dras med” slik at de oppleves som effekter av preparat nummer to.

Så lenge det anses som medisinsk forsvarlig bør det gjennomføres placebokontrollerte studier, det vil si at en gruppe får aktivt legemiddel, mens kontrollgruppen får en inaktiv substans, et såkalt placebopreparat. I dette tilfellet har man ikke gitt et placebopreparat, men et preparat med lavt innhold av legevendelrot og humle, som man antar er på linje med placebo. Det er fortsatt ikke kjent hva som er den (de) aktive substansen(e) i legevendelrot, og det er dermed heller ikke kjent hvor stor konsentrasjon aktiv ingrediens som kreves for at man skal oppnå en

effekt. Det samme gjelder for humleblomster, den (de) aktive ingrediensen(e) er ikke kjent. Dermed kan man jo tenke seg at dette preparatet kan gi noe effekt selv om konsentrasjonen av droge er lav. Man kan også tenke seg en eventuell akkumulert effekt av disse virkestoffene. Sammenligningspreparatet burde vært ren placebo.

## **1.8 BIVIRKNINGER OG UØNSKEDE HENDELSER – NOEN UTVALGTE ENKELTRAPPORTER**

Chen et al beskriver en episode med endringer av mental status hos en alkoholiker etter inntak av et valerianapreparat og *Gingko biloba*. Personen hadde et daglig inntak av 2- 4 valerianatabletter. Hun hadde i tillegg et daglig inntak av *Gingko biloba* (ukjent mengde) og store mengder alkohol. Personen ble innlagt på sykehuset med endring i mental status (psykose). Chen mener at episoden kan ha vært akutt delirium etter seponering av valerianapreparatet [61].

Garges et al beskriver en episode med hjertekomplikasjoner assosiert med seponering av et valerianapreparat. Den aktuelle pasienten hadde en historie med hjertesykdom og hypertensjon. Pasienten hadde et daglig inntak på 530 mg – 2 g valerianarot 5 ganger daglig. Han ble innlagt for å få utført en biopsi. Etter at dette var gjennomført fikk pasienten en akutt forverring av sin tilstand og ble innlagt på intensivavdelingen. Det ble gjennomført tester som viste tegn på delirium. Det antas at valerianapreparatet kan være en mulig årsak til symptomene på delirium [62].



## **1.9 HENSIKT MED OPPGAVEN**

Valerina Natt var det første godkjente naturlegemiddelet i Norge.

Til tross for dette har man få kunnskaper om hvem som bruker Valerina Natt og hvordan preparatet brukes.

Hensikten med denne spørreundersøkelsen var blant annet å få flere kunnskaper om:

- brukerne av Valerina Natt
- hvorfor preparatet brukes
- hvordan preparatet brukes
- hva slags effekt brukerne opplever
- hvorvidt brukerne har opplevd bivirkninger ved bruk av preparatet
- bakgrunnen for brukernes søvnproblemer.

## **2. MATERIALE OG METODE**

### **2.1 MATERIALE**

Målgruppen for spørreundersøkelsen var brukere av naturlegemiddelet Valerina Natt som kjøper produktet på apoteket.

Man ønsket i utgangspunktet 500 svar. Det ble antatt en svarprosent på 50, og dermed måtte det deles ut 1000 spørreskjemaer. Etter en evaluering av utdelingsprosent og svarprosent i februar 2002, justerte man det ønskede antall svar til 200 og den antatte svarprosenten til mellom 20 og 25 %.

### **2.2 METODE**

#### **2.2.1 PRAKTISK GJENNOMFØRING**

Spørreundersøkelsen ble utført av to hovedfagsstudenter ved Farmasøytisk Institutt og ble gjennomført ved hjelp av et spørreskjema. Spørreskjemaet ble delt ut på apoteket til de kundene som kjøpte Valerina Natt (og som var interessert i å være med i undersøkelsen).

I alt deltok 57 apotek i Oslo, Akershus, Buskerud, Østfold og Vestfold i utdelingen av spørreskjemaer. Totalt 60 apotek ble spurt om å delta i studien. Bare 3 av disse svarte nei.

I utgangspunktet ble 28 apotek i Oslo, 8 apotek i Akershus og 1 apotek i Buskerud, totalt 37 apotek, inkludert i undersøkelsen. Disse apotekene delte ut spørreskjemaer i perioden januar 2002 til juni 2002.

På grunn av lavere utdelingsprosent og svarprosent enn først antatt, ble 7 apotek i Østfold, 10 apotek i Vestfold, 3 apotek i Buskerud og 1 apotek i Akershus inkludert i undersøkelsen fra og med februar/mars 2002. Disse apotekene delte også ut spørreskjemaer til juni 2002.

### **2.2.2 INKLUSJON AV APOTEK**

To hovedfagsstudenter skulle bruke det samme spørreskjemaet som utgangspunkt for sine hovedfagsoppgaver. Antall apotek ble fordelt likt imellom studentene. Deretter ble alle oppgavene i tilknytning til apotekenes deltagelse utført separat. Det ble på forhånd satt opp en del betingelser for hvordan oppgavene skulle gjennomføres tidsmessig og praktisk, slik at gjennomføringen ble så lik som mulig.

De første 37 apotekene, henholdsvis 18 og 19 apotek på hver student, ble i desember 2001 kontaktet per telefon med forespørsel om hvorvidt de kunne tenke seg å dele ut spørreskjemaer i forbindelse med en hovedfagsoppgave. Apoteker eller stedfortreder for denne tok avgjørelsen på vegne av hvert sitt apotek.

Hvis apoteket sa seg villig til å delta i undersøkelsen ble det, så langt det lot seg gjøre, forsøkt å avtale en dato i januar 2002 for å kunne komme til apoteket for å presentere hovedfagsprosjektet, levere spørreskjemaene og forklare apotekets oppgaver i tilknytning til disse. Det ble fortrinnsvis spurt om å få komme på apotekenes morgenmøter/personalmøter, slik at hovedfagsprosjektet kunne presenteres for flest mulig av de ansatte. Hvis det ikke var mulig å få til dette (alle møtene skulle gjennomføres i løpet av januar slik at prosjektet kom i gang, i tillegg hadde mange av apotekene informasjonsmøter på samme tid og noen hadde ikke slike møter i det hele tatt) ble det avtalt et møte med informasjonsfarmasøyten eller en annen farmasøyt, slik at disse kunne bringe informasjonen videre til de andre ansatte.

I enkelte tilfeller var det vanskelig for apoteker/stedfortreder å bestemme en eksakt dato i januar 2002 så lang tid i forveien. Det ble da gjort avtale om å kontakte de aktuelle apotekene første uken i januar 2002 for da å fastsette en dato for presentasjon.

Alle apotekene ble tilsendt et brev for å bekrefte det som hadde blitt avtalt per telefon.

I tillegg ble alle apotek tilsendt en kort skriftlig beskrivelse av hovedfagsprosjektet.

(Appendiks 1)

### **2.2.3 INFORMASJONSMØTER PÅ APOTEKENE**

I begynnelsen av januar ble de apotekene man ikke allerede hadde avtaler med kontaktet, og det ble fastsatt endelige datoer for presentasjon av hovedfagsprosjektet.

I løpet av hele januar måned reiste man rundt til deltakerapotekene for å presentere prosjektet og levere spørreskjemaene. Utdelingen av spørreskjemaer ble igangsatt fortløpende ved de enkelte apotek.

Presentasjonen på apoteket foregikk ved hjelp av en flippover (Appendiks 4).

Denne var på forhånd utarbeidet av hver hovedfagsstudent og godkjent av veileder.

Utformingen av presentasjonene var ikke identisk, men det var lagt vekt på at innholdet skulle være omtrent det samme.

De apotekansatte ble fortalt om bakgrunnen for og formålet med prosjektet. I tillegg ble det forklart hvordan den praktiske gjennomføringen skulle foregå. Etter at presentasjonen var ferdig var det mulig å komme med spørsmål.

Det ble oppnevnt en kontaktperson ved hvert apotek slik at man kunne henvende seg til en bestemt person når det gjaldt spørreskjemaene. Deretter ble det gjort avtale om å ringe tilbake etter cirka en måned for å høre hvordan det gikk med utdelingen, altså hvor mange spørreskjemaer som var igjen på hvert apotek. Kontaktpersonen fikk navn, telefonnummer og e-postadresse til hovedfagsstudentene slik at det skulle være enkelt å ta kontakt hvis det dukket opp noen spørsmål underveis. Apotekpersonalet fikk også beskjed om at de kunne gi telefonnumrene videre til kunder som hadde spørsmål angående spørreskjemaet.

Kontaktpersonen ble oppfordret til å ta kontakt hvis apoteket trengte flere spørreskjemaer.

## **2.2.4 UTARBEIDELSE AV FØLGEBREVET**

Følg brevet ble utarbeidet av Rolf Møller. Dette brevet ga litt bakgrunnsinformasjon om spørreundersøkelsen og var ment til å være en inspirasjon for å få folk til å besvare skjemaet.

## **2.2.5 UTARBEIDELSE AV SPØRRESKJEMAET**

Spørreskjemaet ble utarbeidet av lege Rolf Møller i samarbeid med psykiater Lars Tanum ved psykofarmakologisk avdeling ved Diakonhjemmets sykehus.

Hovedfagsstudentene var ikke med på å utarbeide spørreskjemaet, men fikk et utkast til gjennomlesing og kommenterte deretter en del mindre punkter som burde endres. Dette ble deretter diskutert i et møte med Rolf Møller. Noen av forslagene til endring ble tatt til etterretning, men ikke alle. Hovedfagsstudentene bidro ikke til substansielle endringer av spørreskjemaet.

I alt bestod spørreskjemaet av 23 spørsmål. Spørreskjemaet var en enquete, et selvadministrert spørreskjema hvor respondenten selv leser spørsmålene for så å fylle ut sine egne svar. Det var dermed viktig å systematisere svaralternativene, slik at det ble mulig å benytte et dataprogram i analysen av svarene [63].

De første 9 spørsmålene dreide seg om brukeren av Valerina Natt og om hvordan dette naturlegemiddelet brukes. Samtlige spørsmål var lukkede, det vil si at svaralternativene er gitt på forhånd. Man ble bedt om å krysse av for kun ett svaralternativ. På enkelte spørsmål ble det presisert om man kunne krysse av for flere svar. På noen av spørsmålene ble respondenten, i tillegg til å svare på de lukkede svaralternativene, bedt om å spesifisere svaret.

De 14 siste spørsmålene i spørreskjemaet var et diagnoseverktøy:

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Dette er et hjelpemiddel til diagnostisering av depresjon eller angst, og det finnes flere andre lignende diagnoseverktøy.

Det er viktig å presisere at HADS i seg selv ikke er nok til å kunne stille en diagnose, det brukes vanligvis i kombinasjon med undersøkelse hos lege/psykiater. Poengscore i HADS kan likevel si noe om sannsynligheten for at en person lider av angst eller depresjon. Brukt som en del av dette spørreskjemaet vil HADS kunne si noe om sannsynligheten for at Valerina Natt-brukerne lider av angst eller depresjon og dermed bidra til å gi en demografisk karakteristikk av dem som bruker Valerina Natt. Samtlige spørsmål i HADS er lukkede [63-65].

(Appendiks 4)

Spørreskjemaet ble godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Helseregion Sør.

## **2.2.6 UTDELING AV SPØRRESKJEMAER**

Fra og med januar 2002 ble det delt ut spørreskjemaer ved de apotekene som hadde blitt inkludert. Selve spørreskjemaet lå i en konvolutt merket ”Til deg som bruker Valerina Natt”. I denne konvolutten lå det også ved et informasjonsbrev til kunden, og en ferdigfrankert svarkonvolutt.

## **2.2.7 EVALUERING AV UTDELINGS- OG SVARPROSENT**

Utdelings- og svarprosent ble evaluert fortløpende. Allerede i februar var det klart at det ble delt ut færre skjemaer enn antatt, og at bare rundt 25 % av de utdelte skjemaene ble besvart og sendt i retur. Det ble da bestemt at undersøkelsen skulle utvides med 20 nye apotek.

Inklusjonen av de nye apotekene foregikk på samme måte som for de opprinnelige 37 apotekene. I tillegg ble det besluttet å utvide undersøkelsens tidsrom til juni 2002, eller til det ønskede antall spørreskjemaer, nå justert til 200, hadde kommet i retur.

### **2.2.8 AVSLUTNING AV PROSJEKTET**

Da utdelingen av spørreskjemaer skulle avvikles ble samtlige apotek tilsendt et brev om dette. Brevet inneholdt en svarslipp hvor man skulle oppgi hvor mange spørreskjemaer apoteket hadde igjen ved studiens slutt. Apotekets navn måtte også fylles ut.

### **2.2.9 BEARBEIDELSE AV DATA**

Innkomne data ble bearbeidet i statistikkprogrammet SPSS versjon 11.0.

HADS hvor det manglet 2 eller flere svar ble ekskludert fra analysene.

I de tilfellene hvor det manglet 1 svar, valgte man å ekstrapolere.

Der det var kryssset av for flere svar ble middelveiden av disse svarene brukt.

### **3. RESULTATER OG DISKUSJON**

#### **3.1 DESKRIPTIVE DATA**

De deskriptive data fra spørsmålene i spørreskjemaet presenteres i samme rekkefølge som i spørreskjemaet. Svarene diskuteres fortløpende. Deretter gis det en grundigere gjennomgang av noen av dataene. I tillegg ses det på eventuelle korrelasjoner mellom de data som er fremkommet.

Spørreskjemaet og gjennomføringen diskuteres i en separat diskusjonsdel.

##### **3.1.1 UTDELINGSPROSENT OG SVARPROSENT**

Det ble delt ut totalt 920 spørreskjemaer fra 57 apotek i perioden januar 2002 til juni 2002. I alt 214 personer som brukte Valerina Natt svarte på spørreskjemaet. Det kom også inn et svar fra en person som brukte Valerina Forte, dette svaret ble ekskludert. Svarprosenten ble dermed på 23.

##### **3.1.2 PRAKTISKE OPPLYSNINGER OM TALLMATERIALET**

Alle prosentandeler er rundet av til nærmeste hele tall. (Alle prosentandeler angir prosent av det totale antall respondenter, 214, hvis ikke noe annet er angitt).

Flere personer har valgt å krysse av for flere svaralternativer, også på de svarene der det står spesifisert at man bare skal krysse av for ett svaralternativ.

I spørsmål 1, 2 og 8 har alle svar blitt regnet med, noe som gjør at den totale prosenten blir mer enn 100 hvis man legger de prosentvise andelene sammen.



I spørsmål 3, 4, 5 og 6 ble det isteden valgt å ta med bare ett alternativ i de tilfellene der det hadde blitt kryssset av for flere svaralternativer. Dette ble da gjort ved å fordele svarene jevnt, eller å bruke middelverdien av svarene, slik at resultatene ikke ble påvirket i én bestemt retning.

### 3.1.3 KJØNN

- 156 kvinner (73 %)
- 37 menn (17 %).

73 % av de som besvarte spørreskjemaet var kvinner. Det kan være flere årsaker til den store overvekten av kvinnelige respondenter. En mulig forklaring ligger i at flere kvinner enn menn lider av søvnløshet, altså at det er en reell overhyppighet av søvnløshet hos kvinner.

Forekomsten av angst og depresjon, som igjen er bakenforliggende årsaker til søvnløshet, er større hos kvinner enn hos menn [1]. En annen mulig forklaring ligger i at kvinner utøver en større grad av egenomsorg enn menn, de behandler sin egen sykdom mer aktivt enn menn gjør [65].

Totalt 193 personer (90 %) valgte å besvare spørsmålet, mens 21 personer (10 %) ikke oppga hvilket kjønn de hadde. En årsak til at så mange har unnlatt å svare på dette spørsmålet kan være at spørsmålet ikke har vært merket tydelig nok, og at respondentene dermed ikke har sett det. En annen mulighet er at noen bevisst har unnlatt å svare på spørsmålet om kjønn. Noen synes kanskje skjemaet blir mer anonymt ved ikke å krysse av for kjønn. Andre kan ha ment at kjønn ikke er relevant for undersøkelsen.

### 3.1.4 ALDER

Alderskategorier: 20-30 år, 31-40 år, 41-50 år, 51-60 år og over 60 år.

- 87 personer (41 %) var over 60 år.
- 44 personer (21 %) var mellom 41 og 50 år.
- 32 personer (15 %) var mellom 51 og 60 år.
- 27 personer (13 %) var mellom 31 og 40 år.
- 19 personer (9 %) var mellom 20 og 30 år.

Den største gruppen av respondenter var over 60 år. Overhyppigheten av respondenter i denne gruppen kan forklares med at søvnproblemer tiltar med økende alder [1, 65]. Responsen på konvensjonell antidepressiv og anxiolytisk behandling avtar også med økende alder, noe som igjen kan forklare økende søvnproblemer og årsaken til at noen søker etter andre midler for å få sove [65].

Det er mange eldre mennesker som handler på apotek, og apotekkundenes alderssammensetning vil kunne gjenspeiles i dette materialet. En annen mulig årsak til overhyppigheten av respondenter over 60 år kan være at disse har bedre tid til å fylle ut spørreskjemaet enn yngre mennesker har. Det kan også tenkes at eldre personer føler et større ansvar for å besvare et skjema de har fått på apoteket.

209 (98 %) av de som svarte på skjemaet oppga alder, mens 5 (2 %) ikke oppga dette. En mulig årsak til at folk lot være å oppgi alder kan være at spørsmålet ikke var merket tydelig nok, og at folk dermed ikke har sett det. En annen forklaring kan være at det mangler et svaralternativ for de som er under 20 år, slik at de respondentene som eventuelt har vært under 20 år har unnlatt å svare.

### **3.1.5 HVORDAN FIKK DU VITE OM VALERINA NATT?**

Svaralternativ: gjennom venner og familie, av lege eller annet helsepersonell, av homøopat eller annen alternativ behandler, på apoteket, reklame i dags -/ukepresse.

- 78 personer (36 %) fikk vite om Valerina Natt gjennom venner og familie.
- 76 personer (36 %) fikk vite om Valerina Natt gjennom reklame i dags -/ukepresse.

- 45 personer (21 %) fikk vite om Valerina Natt på apoteket.
- 11 personer (5 %) fikk vite om Valerina Natt av lege eller annet helsepersonell.
- 5 personer (2 %) fikk vite om Valerina Natt av homøopat eller annen alternativ behandler.

206 personer (96 %) svarte på spørsmålet om hvordan de fikk vite om Valerina Natt.

Selv om det var oppgitt i spørsmålsteksten at man skulle krysse av for det ene alternativet som passer best var det noen få personer som krysset av for flere alternativer. Alle svarene er inkludert i tallmaterialet over.

### 3.1.6 HVORFOR BRUKER DU VALERINA NATT?

Svaralternativ: virker beroligende, reduserer stress, for å sovne lettere, for å bedre søvnen gjennom hele natten.

- 157 personer (73 %) brukte Valerina Natt for å sovne lettere.
- 62 personer (29 %) brukte Valerina Natt for å bedre søvnen gjennom hele natten.
- 22 personer (10 %) brukte Valerina Natt fordi det virker beroligende.
- 6 personer (3 %) brukte Valerina Natt for å redusere stress.

30 personer oppga flere enn 1 årsak til at de brukte produktet. Alle svarene er inkludert i tallmaterialet over.

214 personer (100 %) svarte på spørsmålet om hvorfor de brukte Valerina Natt.

73 % av de som har svart brukte Valerina Natt for å sovne lettere, noe som stemmer godt overens med naturlegemiddelets anbefalte bruksområde. Anbefalt dosering på pakken sier 2-4 tabletter en halv time før sengetid. Dette angir preparatets bruksområde. Navnet, Valerina Natt, sier også noe om tenkt bruksområde.

Mange svarte også at de brukte produktet for å bedre søvnen gjennom hele natten.

Valerina Natt er et mildt sovemiddel og har sannsynligvis ikke samme langvarige effekt som tradisjonelle sovemidler med lang halveringstid. Det er derfor lite sannsynlig at Valerina Natt vil ha effekt hele natten igjennom. Samtidig kan det nok i enkelte tilfeller være vanskelig for folk å skille mellom innsovning og det å bedre søvnen gjennom hele natten, slik at disse svarene kan ha glidd litt over i hverandre.

### **3.1.7 HVOR OFTE BRUKER DU VALERINA NATT I GJENNOMSNITT?**

Svaralternativ: hver dag, 4-5 ganger i uken, 1-3 ganger i uken, 1-2 ganger per mnd.

- 67 personer (31 %) brukte Valerina Natt 1-3 ganger i uken.
- 62 personer (29 %) brukte Valerina Natt 1-2 ganger per måned.
- 54 personer (25 %) brukte Valerina Natt hver dag.
- 28 personer (13 %) brukte Valerina Natt 4-5 ganger i uken.

Enkelte respondenter krysset av for flere svaralternativer, noe som kan tyde på at bruken varierer. Noen få skrev også kommentarer nettopp om at det varierte hvor ofte de brukte naturlegemidlet.

211 personer (99 %) svarte på spørsmålet om hvor ofte de brukte Valerina Natt i gjennomsnitt.

Ved å legge sammen de prosentvise verdiene for de som brukte Valerina Natt hver dag eller 4-5 ganger i uken får man at 38 % av de som har svart brukte Valerina Natt 4 ganger i uken eller oftere. Det er altså en forholdsvis stor gruppe av ”hyppige brukere”.

På pakningen står det at tablettene bare skal brukes i perioder, men det står ingenting om hvor lange disse periodene eventuelt skal være. Det kunne vært interessant å ha opplysninger om hvorvidt de fleste av disse personene brukte preparatet i kortere eller lengre perioder, og om noen brukte preparatet kontinuerlig.

### 3.1.8 HVOR MANGE TABLETTER BRUKER DU HVER GANG?

Svaralternativ: 1 tablett, 2-3 tabletter, 4 tabletter, mer enn 4 tabletter.

- 119 personer (56 %) brukte 2-3 tabletter hver gang.
- 65 personer (30 %) brukte 4 tabletter hver gang.
- 23 personer (11 %) brukte 1 tablett daglig.
- 6 personer (3 %) brukte mer enn 4 tabletter daglig.

Også på dette spørsmålet hadde noen få respondenter kryssset av for flere alternativer, noe som igjen kan tyde på at antallet tabletter som inntas kan variere. Enkelte hadde også kommentert at antall tabletter inntatt varierer.

213 personer (99.5 %) svarte på spørsmålet om hvor mange tabletter de brukte hver gang. Anbefalt dosering på pakken er 2-4 tabletter. 86 % av de spurte brukte dermed en dosering som ligger innenfor det som er anbefalt fra produsentens side.

### 3.1.9 HVORDAN OPPLEVER DU EFFEKTEN?

Svaralternativ: meget god effekt, bra effekt, litt effekt, ingen effekt.

- 116 (54 %) opplevde bra effekt.
- 59 (28 %) opplevde meget god effekt.
- 31(15 %) opplevde litt effekt.
- 6 (3 %) opplevde ingen effekt.

Noen få personer kryssset av for flere enn 1 alternativ.

En av disse kommenterte også at effekten varierte. Dette burde vært et eget svaralternativ.

212 personer (99 %) svarte på spørsmålet om hvordan de opplevde effekten. I dette spørsmålet er det kun snakk om respondentens subjektive oppfatning av naturlegemidlets effekt. Man kan ikke ut i fra dette si noe om en bevist klinisk effekt av Valerina Natt. Uansett er det interessant å få vite hva slags effekt folk selv synes de får av Valerina Natt, det er jo noe av det viktigste for brukeren selv. Omtrent tre fjerdedeler av respondentene opplever bra eller meget god effekt.

### **3.1.10 HVOR LANG TID TAR DET FØR DU MERKER VIRKNINGEN?**

Svaralternativ: 0-20 minutter, 20 min-2 timer, 3-6 timer, etter 1-3 dagers bruk, etter mer enn 3 dagers bruk, ingen effekt.

- 165 personer (77 %) merket virkningen etter 20 minutter til 2 timer.
- 30 personer (14 %) merket virkningen etter 0 til 20 minutter.
- 8 personer (4 %) merket virkningen etter 3-6 timer.
- 6 personer (3 %) merket ingen effekt.
- 3 personer (1 %) merket virkningen etter mer enn 3 dagers bruk.

Det var også på dette spørsmålet enkelte som hadde krysset av for flere enn 1 svaralternativ.

212 personer (99 %) svarte på spørsmålet om hvor lang tid det tar før de merket virkningen.

77 % av respondentene merket virkningen etter 20 minutter til 2 timer. Dette virker rimelig, da man regner med at tablettene trenger minst en halv time før de tas opp i kroppen.

I den gruppen som merket effekten etter 0 til 20 minutter må man nok regne med at placeboeffekten gjør seg gjeldende, ettersom det ikke er rimelig å anta at naturlegemiddelet rekker å bli absorbert i løpet av så kort tid. Når det gjelder de 6 personene som ikke merket noen effekt er dette de samme personene som i spørsmål 5 oppga at de ikke fikk noen effekt av Valerina Natt.

I en klinisk studie som er gjort på Valerina Natt har man sett umiddelbar effekt av dette naturlegemiddelet, noe som tilsier at virkningen kommer ved første gangs bruk. [60]

Kliniske studier som er gjort på de enkelte innholdsstoffene i Valerina Natt, og på naturlegemidler med tilsvarende innholdsstoffer, viser derimot både en akutt effekt og en forsinket (akkumulert) effekt. Flere studier må utføres før man med sikkerhet kan si noe om tiden før effekt.

### 3.1.11 HAR DU OPPLEVD BIVIRKNINGER AV BEHANDLINGEN? I SÅ FALL, HVILKE(N)?

Svaralternativ: nei, hvis ja: oppgi bivirkning (plass til å skrive med egne ord).

18 personer (8 %) svarte at de har opplevd bivirkninger ved behandlingen.

**Tabell 1: Oversikt over bivirkninger som ble oppgitt**

Type bivirkning	Antall personer	Prosent (av totalmaterialet)
”Hang over”	4	2
Gastrointestinale plager	3	1,5
Munntørrhet	2	1
Søvnløshet	2	1
Redusert sexlyst	1	0,5
Mareritt	1	0,5
Endret stemningsleie	1	0,5

I denne tabellen er bivirkningene gruppert og gitt felles navn ut i fra det respondentene har skrevet med egne ord i spørreskjemaet. Dette er beskrivelser av hva respondentene har oppfattet som bivirkninger, men ettersom dette ikke er resultater fra en kontrollert klinisk studie kan man ikke si noe om hvorvidt disse bivirkningene er relatert til bruken av Valerina Natt. Noen av disse bivirkningene er imidlertid rapportert i kliniske studier gjort på innholdsstoffene eller på andre naturlegemidler med tilsvarende innholdsstoffer, noe som iallfall ikke utelukker at det kan være en sammenheng [48, 53, 54, 66].

Når det gjelder personen som oppga endret stemningsleie må det legges til at dette skjedde umiddelbart etter inntak av tablettene, og at det dermed er lite sannsynlig at det hadde forekommet noe opptak av virkestoffer.

212 personer (99 %) besvarte dette spørsmålet.

### **3.1.12 HVA SYNES DU ER VIKTIG FOR DEG SOM BRUKER AV VALERINA NATT? (KRYSS GJERNE AV FOR FLERE ALTERNATIV)**

Svaralternativ: rask effekt/god effekt, lite bivirkninger, Valerina Natt er basert på naturlige innholdsstoffer, gunstig pris, tilgjengelighet/lett å få tak i/reseptfritt.

**Tabell 2: Hva som er viktig for brukeren av Valerina Natt**

Utsagn	Antall personer/svar	Prosent (av totalmaterialet)
Valerina Natt er basert på naturlige innholdsstoffer	129	60
Lite bivirkninger	121	57
Tilgjengelighet, lett å få tak i, reseptfritt	107	50
Rask effekt/god effekt	94	44
Gunstig pris	20	9

211 personer (99 %) svarte på dette spørsmålet.

### **3.1.13 BRUKER DU RESEPTPLIKTIGE LEGEMIDLER I EN ELLER FLERE AV FØLGENDE GRUPPER:**

Alle klassifiseringer er hentet fra Felleskatalogen 2002 og Alpharmas katalog 2002.

#### **Beroligende:**

Svaralternativ: ja. Navn på medikament.



Hvis det ikke var krysset av for ja ble svaret regnet som nei.

- 7 % oppga at de brukte beroligende legemidler.

**Tabell 3: Oversikt over legemidlene som ble nevnt**

	Preparatnavn	Virkestoff	Klassifisering
<b>Legemidler med beroligende effekt:</b>	Rivotril	klonazepam	antiepileptikum
	Rohypnol	flunitrazepam	hypnotikum
	Sobril	oxazepam	anxiolytikum
	Somadril	karisoprodol	muskelrelaksantia
	Stemetil	prochlorprenazin	antipsykotikum/ antiemetikum
	Trilafon	perphenazin	antipsykotikum/ antiemetikum
<b>Andre legemidler (uten beroligende effekt):</b>	Vival	diazepam	anxiolytikum/ antiepileptikum
	Maxalt*	rizatriptan	migrenemiddel
	Naproxen-E*	naproxen	antiflogistikum

Nevnt flest ganger: Sobril

\*Maxalt er et middel mot migrene, og Naproxen-E er et NSAID. Disse to kan ikke karakteriseres som beroligende midler, men begge legemidlene er reseptpliktige og man har valgt å inkludere disse svarene, siden dette er legemidler som respondenten selv mener at hun/han bruker for å oppnå en beroligende effekt.

### **Mot depresjon:**

Svaralternativ: ja. Navn på medikament.

Hvis det ikke var krysset av for ja ble svaret regnet som nei.

- 8 % oppga at de brukte legemidler mot depresjon.

**Tabell 4: Oversikt over legemidlene som ble nevnt**

Preparatnavn	Virkestoff	Klassifisering
Cipramil	citalopram	antidepressivum
Efexor	venlafaxin	antidepressivum
Nozinan	levomepromazin	antipsykotikum
Sarotex	amitriptylin	tricyklisk antidepressivum
Seroxat	paroxetin	antidepressivum
Sobril	oxazepam	anxiolytikum
Tolvon	mianserin	tetracyklisk antidepressivum
Zoloft	sertralin	antidepressivum

Nevnt flest ganger: Cipramil

**For innsovning:**

Svaralternativ: ja. Navn på medikament.

Hvis det ikke var kryssset av for ja ble svaret regnet som nei.

- 17 % oppga at de brukte legemidler for innsovning.

**Tabell 5:** Oversikt over legemidlene som ble nevnt

Preparatnavn	Virkestoff	Klassifisering
Apodorm	nitrazepam	hypnotikum/ sedativum/antikonvulsivum
Flunipam	flunitrazepam	hypnotikum
Imovane	zopiklon	hypnotikum
Mogadon	nitrazepam	hypnotikum/ sedativum/antikonvulsivum
Nozinan	levomepromazin	antipsykotikum
Rohypnol	flunitrazepam	hypnotikum
Sarotex	amitripylin	tricyklisk antidepressivum
Sobril	oxazepam	anxiolytikum
Surmontil	trimipramin	tricyklisk antidepressivum
Tolvon	mianserin	tetracyklisk antidepressivum
Vallergan	alimenazin	antihistamin/hypnotikum/ sedativum
Zopiklon	zopiklon	hypnotikum

Opprinnelig var det 37 personer som oppga at de brukte legemidler for innsovning, men to av disse brukte reseptfrie preparater og ble dermed ikke tatt med i beregningen. Det ble ikke spurt etter bruk av reseptfrie preparater i spørreskjemaet og dermed ville det vært lite representativt å inkludere de preparatene som likevel har blitt oppgitt.

Nevnt flest ganger: Imovane

13 personer (6 %) brukte legemidler i flere av de tre gruppene.

### 3.1.14 HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE

Hospital Anxiety and Depression Scale består av 14 spørsmål hvorav 7 dreier seg om angst og 7 om depresjon. Spørsmålene fylles ut samlet, mens den som analyserer svarene skiller spørsmålene for angst og depresjon og regner ut en poengsum for hver av dem.

Poengsummene regnes ut ved hjelp av en scoringsmanual som angir antall poeng på hvert svaralternativ. Hvert spørsmål har 4 svaralternativer som gir en poengsum fra 0 til 3. Det minste antall poeng som kan oppnås på hver skala er dermed 0, mens den høyeste poengsummen som kan oppnås er 21 [64].

Det skal bare krysses av for ett svaralternativ på hvert spørsmål. I enkelte tilfeller var det krysset av for to svar på noen av spørsmålene. Det finnes flere måter å beregne den korrekte poengsummen på. Man kan velge det ”verste” alternativet, altså det svaralternativet med høyest poengsum, eller man kan regne ut gjennomsnittet av de to poengsummene. I denne undersøkelsen ble det valgt å bruke gjennomsnittet av de to poengsummene [65].

I noen tilfeller hadde respondentene utelatt å svare på spørsmål i HADS. Det ble da valgt å godta ett manglende svar i hver skala (angst og depresjon), og deretter å ekstrapolere en verdi i disse tilfellene. Ekstrapoleringen ble gjort ved at å regne ut snittet av de andre svarene. Den verdien som da framkom ble rundet av til nærmeste hele tall [65].

I de tilfellene der det manglet to eller flere svar, ble respondentens svar ekskludert fra beregninger som involverte den aktuelle skalaen.

#### **HADS-score**

Uavhengig av diagnose (angst/depresjon) kan man plassere respondentene i 3 grupper avhengig av poengsum:

0-6 poeng: liten sannsynlighet for henholdsvis angst eller depresjon

7-10 poeng: ca. 50 % sannsynlighet for klinisk angst eller depresjon

11-21 poeng: høy sannsynlighet for klinisk angst eller depresjon  
Sannsynligheten er økende med økende poengsum i HADS [64, 65].

De deskriptive dataene for angst og depresjon presenteres hver for seg.

(Oppgitt prosentandel er av totalmaterialet hvis ikke noe annet er oppgitt. Alle prosentandeler er rundet av til nærmeste hele tall).

### **Angst**

204 besvarelser ble tatt med i beregningen. Av disse var 195 fullstendig utfylt, mens 9 manglet ett svar. Det manglende svaret ble ekstrapolert. 9 respondenter unnlot å svare på to eller flere spørsmål i skalaen for angst, og ble dermed ekskludert fra beregningen.

128 personer (60 %) scoret mellom 0 og 6 poeng på skalaen og havnet dermed i gruppen med liten sannsynlighet for å lide av klinisk angst.

57 personer (27 %) scoret mellom 7 og 10 poeng på skalaen og havnet dermed i gruppen med ca. 50 % sannsynlighet for å lide av klinisk angst.

19 personer (9 %) scoret mellom 11 og 21 poeng på skalaen og havnet dermed i gruppen med høy sannsynlighet for å lide av klinisk angst.

### **Depresjon**

209 besvarelser ble tatt med i beregningen. Av disse var 205 fullstendig utfylt, mens 4 manglet ett svar. 5 respondenter unnlot å svare på to eller flere spørsmål i skalaen for depresjon, og ble dermed ekskludert fra beregningen.

182 personer (85 %) scoret mellom 0 og 6 poeng på skalaen og havnet dermed i gruppen med liten sannsynlighet for å lide av klinisk depresjon.

21 personer (10 %) scoret mellom 7 og 10 poeng på skalaen og havnet dermed i gruppen med ca. 50 % sannsynlighet for å lide av klinisk depresjon.

6 personer (3 %) scoret mellom 11 og 21 poeng på skalaen og havnet dermed i gruppen med høy sannsynlighet for å lide av klinisk depresjon.

### 3.2 VIDERE BEARBEIDELSE AV DATAMATERIALET

Det ble på forhånd satt opp en del punkter det kunne være interessant å se nærmere på:

- Er det forskjeller mellom kvinner og menn når det gjelder bruk av reseptpliktige legemidler?
- Er det en sammenheng mellom score på HADS og bruk av reseptpliktige legemidler? Er bruken av reseptpliktige legemidler høyere hos dem med  $\geq 50$  % sannsynlighet for å lide av angst eller depresjon enn hos dem som er friske?
- Hvem oppgir at de får effekt/ hvem får det ikke? Er det en sammenheng mellom opplevd effekt og score på HADS? Har bruk av reseptpliktige legemidler noe å si for hvordan effekten oppleves?
- Er det en sammenheng mellom grunnen som oppgis for å bruke Valerina Natt, HADS-score og bruken av reseptpliktige legemidler? Er det for eksempel slik at de som oppgir at de bruker Valerina Natt som et beroligende middel scorer høyt på HADS-skalaen for angst eller bruker andre beroligende legemidler?
- Finnes det en sammenheng mellom alder og HADS-score?
- Har HADS-score noe å si for doseingen av Valerina Natt? Er det for eksempel slik at de som scorer høyt på skalaen bruker preparatet oftere eller tar flere tabletter hver gang?

- Har alder eller kjønn noe å si for doseringen av Valerina Natt?
- Er det en sammenheng mellom dosering av Valerina Natt og opplevde bivirkninger?
- Er det en sammenheng mellom alder eller kjønn og opplevde bivirkninger?

Samtlige analyser ble utført på totalmaterialet. Siden det i svarmaterialet var et stort flertall kvinner som svarte, valgte man i tillegg å stratifisere respondentene i to grupper basert på kjønn for deretter å utføre enkelte analyser på disse subgruppene.

For å avdekke eventuelle sammenhenger mellom de fremkomne data er det benyttet korrelasjonsanalyser i SPSS. I dette materialet kan det ikke med sikkerhet antas normalfordeling. Dette er det tatt høyde for ved å bruke en ikke-parametrisk test, altså en type korrelasjonstest som ikke forutsetter normalfordeling. I denne oppgaven har man valgt å bruke Spearman's rank korrelasjonstest [67].

De relevante korrelasjonene som har blitt funnet er inkludert i oppgaven. Det ble også utført korrelasjonstester med metoder som forutsetter normalfordeling (Pearson) [67]. Resultatene fra disse testene avvok lite fra de øvrige resultatene.

### **3.2.1 SAMMENHENG MELLOM KJØNN OG BRUK AV RESEPTPLIKTIGE LEGEMIDLER**

Av de 156 kvinnene som svarte var det 9 (6 %) som brukte beroligende legemidler, 12 (8 %) som brukte legemidler mot depresjon og 28 (18 %) som brukte legemidler for innsovning.

Av de 37 mennene som svarte var det 4 (11 %) som brukte beroligende legemidler, 3 (8 %) som brukte legemidler mot depresjon og 7 (19 %) som brukte legemidler for innsovning.

Som man ser var det ikke forskjeller mellom prosentvis andel brukere av antidepressiva og legemidler for innsovning, mens andelen av menn som brukte beroligende legemidler var høyere enn andelen kvinner som brukte beroligende legemidler.

I totalmaterialet, der de 21 personene som ikke har oppgitt kjønn også er inkludert, brukte 7 % beroligende legemidler, 8 % legemidler mot depresjon og 17 % legemidler for innsovning. Legemiddelbruken hos kvinner og menn er omtrent tilsvarende legemiddelbruken i totalmaterialet. Unntaket er bruken av beroligende legemidler blant menn.

En del av respondentene brukte legemidler i flere av de tre gruppene. I alt er det 13 personer (6 %) som brukte legemidler i flere av de tre gruppene. Dette gjelder 4 av mennene (11 %) og 9 av kvinnene (6 %). Den prosentvise andelen av menn som brukte legemidler i flere av gruppene er nesten dobbelt så høy som prosentandelen blant kvinnene. Her må det påpekes at det er snakk om svært små tall.

### **3.2.2 BRUK AV RESEPTPLIKTIGE LEGEMIDLER I GRUPPENE MED ØKT RISIKO FOR ANGST ELLER DEPRESJON**

Det er valgt å slå sammen gruppene med ca. 50 % og høy sjanse for å lide av henholdsvis angst eller depresjon. Den nye gruppen kalles en "risikogruppe" for henholdsvis angst eller depresjon. Bruken av reseptpliktige legemidler innen disse gruppene er undersøkt.

#### **Angst**

36 % av respondentene i totalmaterialet havnet i denne gruppen.

Av disse var det:

- 12 % som brukte beroligende legemidler. (Totalmaterialet: 7 %)
- 15 % som brukte legemidler mot depresjon. (Totalmaterialet: 9 %)
- 23 % som brukte legemidler for innsovning. (Totalmaterialet: 18 %)
- n = 76



Sammenlignet med totalmaterialet var den prosentvise andelen legemiddelbruk høyere i angstgruppen når det gjelder alle tre legemiddelgrupper.

### **Depresjon**

13 % av respondentene havnet i denne gruppen

Av disse var det:

- 11 % som brukte beroligende legemidler. (Totalmaterialet: 7 %)
- 26 % som brukte legemidler mot depresjon. (Totalmaterialet: 9 %)
- 22 % som brukte legemidler mot innsovning. (Totalmaterialet: 18 %)

n = 27

Også i depresjonsgruppen var den prosentvise andelen legemiddelbruk høyere enn i totalmaterialet når det gjelder alle tre legemiddelgrupper. Bruken av beroligende legemidler og legemidler for innsovning var tilnærmet lik i de to gruppene. Bruken av legemidler mot depresjon var derimot nesten dobbelt så høy i depresjonsgruppen som i angstgruppen.

Dette er som forventet, det virker rimelig at bruken av reseptpliktige legemidler er høyere i disse gruppene, og det er sannsynlig at det er høyere bruk av antidepressiva i depresjonsgruppen. Samtidig ble det også brukt reseptpliktige legemidler blant de som ikke havner i risikogruppene for angst og depresjon, men som derimot så ut til å være friske.

Oversikt over legemiddelbruken blant de friske, altså de som oppnådde en HADS-score fra 0-6 på begge skalaer:

- Beroligende legemidler: 3 %
- Legemidler mot depresjon: 3 %
- Legemidler for innsovning: 15 %

n = 123

Det var som forventet en liten del av de friske som brukte beroligende legemidler eller legemidler mot depresjon. Andelen som brukte legemidler for innsovning er forholdsvis høy, 15 %. Selv om man vet at angst og depresjon er vanlige årsaker til søvnproblemer, er det mange som lider av søvnproblemer av andre årsaker også. Det kan være søvnproblemer uten

en klar årsak, noe som gjerne kommer med økende alder og det faktum at man trenger mindre søvn med alderen. Bakenforliggende problemer kan også være stress, for eksempel i eksamensperioder, eller andre ytre påkjenninger [1, 3].

Noen få respondenter skrev uoppfordret at de led av kroniske smerter eller annen kronisk sykdom. Kronisk sykdom er også en vanlig årsak til søvnløshet. Det kunne vært interessant å registrere om respondentene led av kronisk sykdom. Dette kunne både vært gjort ved å spørre direkte, og i tillegg kunne man valgt å registrere all bruk av reseptpliktige legemidler blant respondentene, ikke bare beroligende legemidler, legemidler mot depresjon og legemidler for innsovning [1, 3].

En annen mulig forklaring på legemiddelbruken i denne gruppen kan være at man får effektiv behandling av sin (eventuelle) lidelse og dermed fungerer som en frisk person. Samtidig er det viktig å huske på at HADS ikke gir konkrete diagnoser, bare en sannsynlighet for hvorvidt man er frisk eller syk. Dermed kan noen som i realiteten er syke likevel havne i kategorien ”frisk” i denne undersøkelse eller motsatt.

### 3.3 KORRELASJONSANALYSER

#### 3.3.1 SAMMENHENG MELLOM HADS-SCORE OG BRUK AV RESEPTPLIKTIGE LEGEMIDLER

Reseptpliktige legemidler:				
	Beroligende	Mot depresjon	For innsovning	Legemidler i en eller flere av gruppene
HADS-score angst	<b>0,138*</b>	<b>0,220**</b>	0,133	<b>0,217**</b>
HADS-score depresjon	<b>0,152*</b>	<b>0,229**</b>	0,013	0,123

\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,05

\*\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,01

Kommentarer til resultatene:

Det er en signifikant positiv korrelasjon mellom økende poengsum på HADS for angst og det å bruke beroligende legemidler eller legemidler mot depresjon. Ser man på bruken av legemidler i en eller flere av gruppene under ett, er det også en signifikant korrelasjon mellom dette og HADS-score. Det er også en signifikant positiv korrelasjon mellom økende poengsum på HADS for depresjon og det å bruke beroligende legemidler eller legemidler mot depresjon.

Det virker rimelig at de som oppnår en høy poengsum på HADS for angst med større sannsynlighet bruker et beroligende legemiddel. Det virker også rimelig at de som oppnår en høy poengsum på HADS for depresjon med større sannsynlighet bruker et legemiddel mot depresjon. I utgangspunktet virker det kanskje mindre sannsynlig at man også ser signifikante positive korrelasjoner mellom bruk av antidepressiva og HADS-score angst, og bruk av beroligende legemidler og HADS-score depresjon. Dette kan imidlertid forklares med at angst og depresjon er lidelser som er nært beslektet. Angst er ofte et delsymptom ved depresjon. Atypiske depresjoner kan også domineres av angst og uro [1, 3].

### 3.3.2 SAMMENHENG MELLOM HADS-SCORE ANGST OG HADS-SCORE DEPRESJON

	HADS-score angst
HADS-score depresjon	<b>0,553**</b>

\*\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,01

Kommentarer til resultatet:

Forklaring som i 3.3.1. Angst og depresjon er lidelser som er nært beslektet og angst opptrer ofte som et delsymptom ved depresjon. Dermed er det naturlig at det ses en viss overlapping mellom disse lidelsene i dette materialet.

### 3.3.3 SAMMENHENG MELLOM ÅRSAK FOR Å BRUKE VALERINA NATT, HADS-SCORE OG BRUK AV RESEPTPLIKTIGE LEGEMIDLER

Det var ønskelig å undersøke om det er en sammenheng mellom den grunnen respondentene oppgir for å bruke Valerina Natt og den poengsummen de oppnår på HADS-skalaen.

I tillegg ble det undersøkt hvorvidt den oppgitte grunnen har noen sammenheng med bruk av reseptpliktige legemidler i de tre tidligere nevnte kategorier (beroligende legemidler, legemidler mot depresjon og legemidler for innsovning).

Korrelasjoner: grunn for å bruke Valerina Natt vs. HADS-score og bruk av reseptpliktige legemidler.

**Årsak for å bruke Valerina Natt:**

	Beroligende	Redusere stress	Sovne lettere	Bedre søvnen gjennom hele natten
HADS-score angst	<b>0,139*</b>	<b>0,146*</b>	0,002	-0,022
HADS-score depresjon	0,107	0,047	0,059	-0,017
Beroligende legemidler	<b>0,148*</b>	-0,047	-0,082	0,069
Legemidler mot depresjon	0,071	-0,050	0,060	-0,035
Legemidler for innsovning	0,008	0,072	0,108	-0,047
Legemidler i en eller flere av gruppene	0,100	0,038	0,064	-0,043

\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,05

Kommentarer til resultatene:

Det er en signifikant positiv korrelasjon mellom det å bruke Valerina Natt som et beroligende middel og det å oppnå en høy poengsum på HADS-skalaen for angst. Det er også en signifikant positiv korrelasjon mellom det å bruke Valerina Natt som et middel for å redusere stress og det å oppnå en høy poengsum på HADS-skalaen for angst.

Dette tyder på at de som bruker Valerina Natt som et beroligende middel eller for å redusere stress, har større sannsynlighet for å lide av angst enn de som bruker naturlegemidlet for å sovne lettere eller for å bedre søvnen gjennom hele natten.

### 3.3.4 SAMMENHENG MELLOM DOSERING AV VALERINA NATT OG ALDER

	Hvor ofte bruker du Valerina Natt i gjennomsnitt?	Hvor mange tabletter bruker du hver gang?
Alder	<b>0,203**</b>	<b>-0,204**</b>

\*\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,01

Kommentarer til resultatene:

Det er en signifikant positiv korrelasjon mellom alder og hyppigheten av bruk av Valerina Natt. Naturlegemidlet brukes hyppigere med økende alder, noe som kan forklares med at søvnproblemer tiltar med økende alder, og at det dermed kan være behov for å bruke naturlegemiddelet oftere. Det er en signifikant negativ korrelasjon mellom alder og antall tabletter som inntas. Man tar færre tabletter jo eldre man er. En mulig årsak kan være at eldre generelt sett er mer forsiktige med legemidler og kanskje er redde for å bruke for mye, mens yngre mennesker muligens har færre motforestillinger mot dette.

### 3.3.5 SAMMENHENG MELLOM DOSERING AV VALERINA NATT OG BRUK AV ANDRE RESEPTPLIKTIGE LEGEMIDLER

Årsak for å bruke Valerina Natt:

	Beroligende	Mot depresjon	For innsovning
Hvor ofte bruker du Valerina Natt i gj.snitt?	0,089	<b>0,176**</b>	0,095
Hvor mange tabletter bruker du hver gang?	0,052	0,092	0,050

\*\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,01

Kommentarer til resultatene:

Den er en signifikant positiv korrelasjon mellom hvor hyppig Valerina Natt brukes og bruken av legemidler mot depresjon. En mulig årsak til dette kan være at enkelte ikke får adekvat behandling for sin depresjon og dermed fortsatt trenger et middel for å få sove.

### 3.3.6 SAMMENHENG MELLOM DOSERING AV VALERINA NATT OG HADS-SCORE

	Hvor ofte bruker du Valerina Natt i gjennomsnitt?	Hvor mange tabletter bruker du hver gang?
HADS-score angst	0,068	<b>0,160*</b>
HADS-score depresjon	0,054	0,079

\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,05

Kommentarer til resultatene:

Det er en signifikant positiv korrelasjon mellom oppnådd poengsum på HADS-skalaen for angst og hvor mange tabletter Valerina Natt som brukes hver gang. Tablettforbruket øker med økende poengsum på skalaen, og dermed med økende sannsynlighet for å lide av angst.

Det ble også undersøkt hvorvidt det er en sammenheng mellom hvor hyppig bruken av Valerina Natt er og hvor mye som brukes hver gang, men det ble ikke funnet noen signifikant korrelasjon mellom disse parametrene.

### 3.3.7 SAMMENHENG MELLOM DOSERING AV VALERINA NATT OG OPPLEVD EFFEKT AV PREPARATET

	Hvor ofte bruker du Valerina Natt i gjennomsnitt?	Hvor mange tabletter bruker du hver gang?
Hvordan opplever du effekten?	<b>0,137*</b>	-0,078

\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,05

Kommentarer til resultatene:

Det er en signifikant positiv korrelasjon mellom hvor ofte Valerina Natt brukes og hvordan effekten oppleves. Effekten oppleves bedre jo oftere Valerina Natt brukes, men ser ikke ut til å påvirkes av hvor mange tabletter man bruker hver gang.

Det ble også undersøkt hvorvidt det er en sammenheng mellom opplevd effekt av Valerina Natt og score på HADS. På forhånd trodde man at de som scorer høyt på HADS, og dermed sannsynligvis lider av henholdsvis angst eller depresjon, ikke ville oppleve like god effekt som de med liten eller ingen sannsynlighet for å lide av angst eller depresjon. Man fant imidlertid ingen signifikante korrelasjoner mellom disse parametrene.

### 3.3.8 SAMMENHENG MELLOM BRUK AV RESEPTPLIKTIGE LEGEMIDLER OG OPPLEVD EFFEKT AV VALERINA NATT

	Årsak for å bruke Valerina Natt:		
	Beroligende	Mot depresjon	For innsovning
Hvordan opplever du effekten?	-0,023	0,097	<b>-0,171*</b>

\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,05

Kommentarer til resultatene:

Det er en signifikant negativ korrelasjon mellom effekt og bruk av legemidler for innsovning. Det betyr at de som bruker reseptpliktige legemidler for innsovning får dårligere effekt av Valerina Natt. Dette virker sannsynlig. Hvis en person er avhengig av eller vant til å bruke ”sterke” sovemidler, vil hun eller han sannsynligvis ikke få noe særlig effekt av et mildt sovemiddel.

### 3.3.9 SAMMENHENG MELLOM BIVIRKNINGER OG ALDER

	Opplevd bivirkninger av behandlingen
Alder	<b>-0,238**</b>

\*Korrelasjonen er signifikant på nivå 0,01

Kommentarer til resultatene:

Det er en signifikant negativ korrelasjon mellom alder og opplevde bivirkninger. Det rapporteres færre bivirkninger med økende alder. Som det ble vist tidligere øker brukshyppigheten av Valerina Natt med økende alder mens antall tabletter som brukes hver gang avtar. Man skulle tro at mindre forekomst av bivirkninger blant eldre har en sammenheng med at de bruker færre tabletter. Korrelasjonsanalyser viste imidlertid ikke noen signifikante korrelasjoner.



## **4. DISKUSJON AV SPØRREUNDERSØKELSEN OG SPØRRESKJEMAET**

Først diskuteres selve gjennomføringen av spørreundersøkelsen. Deretter diskuteres følgebrevet og hvert enkelt spørsmål i spørreskjemaet. Til slutt diskuteres spørreskjemaet og utarbeidelsen av dette i sin helhet. Det fokuseres på hva man eventuelt burde ha vært endret eller gjort annerledes hvis prosjektet skulle utføres på nytt.

### **4.1 GJENNOMFØRING AV SPØRREUNDERSØKELSEN**

#### **4.1.1 BEREKNING AV TIDSPERIODE OG ANTALL SPØRRESKJEMAER SOM MÅTTE DELES UT**

Alle forhåndsberegninger baserte seg på salgstall fra noen av de deltagende apotekene. Dette ga en pekepinn om hvor mye Valerina Natt som sannsynligvis ville selges i løpet av en tre måneders tidsperiode. Salgstallene ble innhentet ved at Cederroth sendte en skriftlig henvendelse til A1-apotek i Osloregionen. Det var frivillig å besvare henvendelsen. Det ble ikke innhentet salgstall fra alle apotek, bare fra de A1- apotekene som ga respons til Cederroth.

I ettertid ser det ut som om det hadde vært hensiktsmessig å innhente salgstall fra alle apotek. Dette kunne enkelt ha blitt gjennomført ved å spørre på hvert av apotekene som ble inkludert. Ved hjelp av Farmapro, apotekenes dataverktøy, kan salgstall/salgsstatistikker fra ønskede tidsperioder enkelt hentes fram. Ved å få en mer komplett oversikt over salgstallene kunne beregningene av antall spørreskjemaer som måtte deles ut for å oppnå det ønskede antall svar vært mer presise. Med en fullstendig oversikt over salgstallene ville det også vært mulig å ekskludere apotek som hadde lavt salg av Valerina Natt.

I tillegg burde det vært tatt høyde for at ikke alle apotek følger opp utdelingen i den grad som er ønskelig. Antall utdelte skjemaer burde i utgangspunktet være tilsvarende antall pakker Valerina Natt som selges på apoteket, eller noe lavere. Det var frivillig å besvare spørreskjemaet og det er ikke sannsynlig at alle som kjøper Valerina Natt er interessert i å delta i undersøkelsen. I tillegg vil det være en risiko for at noen av kundene som kjøper Valerina Natt allerede har svart på spørreskjemaet og dermed ikke kan delta på nytt. Denne risikoen øker med økende varighet av spørreundersøkelsen. Faste brukere vil sannsynligvis kjøpe produktet flere ganger innen en 3-måneders periode (som var den tiden spørreundersøkelsen i utgangspunktet var tenkt til å vare), og sannsynligheten for at dette skjer øker jo lengre undersøkelsen pågår.

Arbeidsbelastningen og bemanningen på de enkelte apotek varierer. Det kan tenkes at det vil være lett å glemme å dele ut spørreskjemaet på et apotek der tempoet er veldig høyt.

#### **4.1.2 MERKING AV SPØRRESKJEMAENE**

I denne undersøkelsen ble antall utdelte skjemaer registrert ved at gjenværende skjemaer ble talt før, under og etter undersøkelsens slutt. Dette ga tallene for hvor mange skjemaer som ble utdelt fra hvert apotek. Skjemaene som ble returnert ble talt og svarprosenten beregnet.

Svarprosenten gjelder alle apotekene under ett. Det kunne vært nyttig å vite mer om hvor svarene kommer fra. Dette hadde det vært mulig å oppnå ved å merke spørreskjemaene til hvert enkelt apotek med en egen kode. På den måten ville det vært enkelt å se hvilke apotek de ulike skjemaene hadde blitt delt ut ved. Dette kunne igjen sagt noe om de apotekansattes evne til å motivere kundene til å besvare spørreskjemaet, men det kunne også vært et resultat av tilfældigheter.

#### **4.1.3 OPPFØLGING AV APOTEKENE**

Da prosjektet ble presentert rundt omkring på de ulike apotekene, ble det forsøkt å oppmuntre til utdeling av spørreskjemaer. En måned etter oppstart ble apotekenes

kontaktpersoner kontaktet og antall resterende spørreskjemaer registrert. Dette fungerte også som en påminnelse for apotekets del, slik at de ikke skulle ”glemme” prosjektet. I ettertid ser det ut som om det kunne vært gjort mer når det gjaldt oppfølging av apotekene. Det kunne for eksempel vært aktuelt å premiere de apotekene som delte ut flest spørreskjemaer. (Siden salget av Valerina Natt varierer fra apotek til apotek burde premieringen gjelde utdelingsprosent, ikke antall spørreskjemaer utdelt).

#### **4.1.4 UTDELINGSSTEDER**

Spørreskjemaene ble delt ut fra apotek. Det hadde også vært en mulighet å dele ut spørreskjemaer fra helsekostforretninger, hvor naturlegemiddelet også selges. Da ville det vært enklere å dele ut flere skjemaer og dermed ville det antakeligvis kommet inn flere svar. Det var flere årsaker til at helsekostforretninger ikke ble inkludert i undersøkelsen: For det første forelå det ingen salgstall for disse stedene, noe som gjorde det vanskelig å beregne ”gevinsten” ved å inkludere disse utsalgsstedene. Som farmasistudenter har man et nærmere forhold til apotek, og det ble antatt at apotekpersonalet jevnt over ville ha en høyere faglig kunnskap enn ansatte i en helsekostforretning. I tillegg ble det antatt at apotekpersonalet ville være positive til å delta i et hovedfagsprosjekt for farmasistudenter, siden det er mange på apotek som har kjennskap til Farmasøytisk Institutt.

Det ville også vært en mulighet å inkludere flere apotek og utføre undersøkelsen i et større geografisk område, slik at man sikret seg utdeling av flere spørreskjemaer. Dette ble ikke gjort da man hadde begrenset tid til å gjennomføre prosjektet.

#### **4.1.5 FØLGEBREVET**

I tillegg til selve spørreskjemaet ble det utarbeidet et følgebrev som ga litt bakgrunnsinformasjon om prosjektet. Dette var ment som informasjon og inspirasjon til dem

som fikk spørreskjemaet utdelt. Det ble antatt at det å vite litt mer om prosjektet ville være et insitamant for å svare.

Overskriften i følgebrevet lyder: Spørreskjema til deg som bruker Valerina Natt!

Her burde det kanskje heller ha stått at dette er et følgebrev som forklarer litt mer om spørreskjemaet man nå har fått utdelt. I andre linje står det med stor skrift og utropstegn: Det er frivillig å besvare spørsmålene! Det er selvfølgelig frivillig å besvare spørsmålene, noe som etisk komité påpekte i sin godkjenning av prosjektet. Man kan imidlertid spørre seg om det er strategisk lurt å plassere denne kommentaren først i følgebrevet, slik at den er noe av det første respondenten ser. Det kan jo tenkes at noen dermed legger fra seg følgebrevet og spørreskjemaet og tenker at da er det ikke så farlig om man ikke svarer.

I tredje avsnitt står det at HAD= Hamilton Depression Scale er blitt benyttet i spørreskjemaet. Det stemmer ikke; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) er det diagnoseverktøyet som er blitt benyttet i dette tilfellet. Dessuten forkortes Hamilton Depression Scale HDS. Denne feilen er det nok ikke mange av respondentene som har forutsetning for å merke. Feilopplysningen har sannsynligvis ikke hatt noe å si for folks inntrykk av spørreskjemaet eller for svarprosenten, men det hadde vært en fordel at alle opplysninger i følgebrevet var korrekte, det gir økt troverdighet.

Ellers er følgebrevet kort og informativt. Det gir en grei oversikt over spørreundersøkelsen og kan være med på å motivere folk til å svare.

## **4.2 SPØRRESKJEMAET**

Spørsmålene i spørreskjemaet kommenteres hver for seg etter den rekkefølgen de har i spørreskjemaet. Til slutt diskuteres spørreskjemaet i sin helhet.

#### **4.2.1 KOMMENTARER TIL SPØRRESKJEMAET OG FORSLAG TIL EVENTUELLE ENDRINGER AV DETTE**

##### **Kjønn**

Det at så mange som 20 personer har valgt å ikke krysse av for hvilket kjønn de har kan tyde på at dette spørsmålet ikke har vært godt nok merket, slik at respondentene kan ha oversett det. Dette spørsmålet hadde ikke noe eget nummer, noe som kan ha ført til at respondentene ikke regnet dette som et viktig spørsmål. Man burde kanskje vurdert å presentere dette spørsmålet med et eget nummer, slik at det fremsto like tydelig (og som like viktig) som de andre spørsmålene.

##### **Alder**

Det er ikke definert noen alderskategori  $< 20$  år. Det er jo godt mulig at noen av Valerina Natt- brukerne er yngre enn 20 år. Kanskje har de da latt være å krysse av for alder, slik at vi ikke kan si noe om denne. En annen mulighet er at de har krysset av for nærmeste alternativ slik at de opplysningene vi får ikke er korrekte. I verste fall har disse respondentene latt være å svare på spørreskjemaet, kanskje fordi de har trodd at det var satt en "aldersgrense" hos respondentene.

Dette spørsmålet hadde heller ikke noe eget nummer, noe som igjen kan ha ført til at respondentene overså spørsmålet eller ikke regnet det som like viktig som de andre. Det er imidlertid mange flere som har krysset av for alder enn som har krysset av for kjønn. Disse to spørsmålene står rett under hverandre, og det virker usannsynlig at man har sett det ene, men ikke det andre. Dette kan kanskje tyde på at respondentene har hatt andre grunner til å la være å krysse av for kjønn. En mulighet er at de syns spørreskjemaet blir mer anonymt hvis de ikke oppgir dette.

I ettertid ville man ha bedt respondentene oppgi sin eksakte alder, ikke bare krysse av for inndelt alderskategori. Dette ville gitt mer robuste grunndata.

Å ha opplysninger om eksakt alder gjør at korrelasjonsanalysene (som inkluderer alder) blir mer eksakte [63, 65, 67].

**Spørsmål 1: Hvordan fikk du vite om Valerina Natt? (Kryss av for det ene alternativet som passer best)**

Her burde det vært mulig å krysse av for flere alternativer, siden det er sannsynlig at man har fått vite om Valerina Natt flere ulike steder. Man skal krysse av for det alternativet som passer best, men det er vanskelig å rangere to eller flere likeverdige alternativer. I tillegg burde et svaralternativ ha vært ”annet” eller ”vet ikke” [63].

**Spørsmål 2: Hvorfor bruker du Valerina Natt?**

Her burde det også vært mulig å krysse av for flere alternativer, det kan ikke utelukkes at noen bruker Valerina Natt av flere årsaker. Også her burde svaralternativet ”annet” eller ”vet ikke” vært inkludert [63].

**Spørsmål 3: Hvor ofte bruker du Valerina Natt i gjennomsnitt?**

Det burde vært et alternativ å krysse av på for dem som bruker Valerina Natt sjeldnere enn 1-2 ganger per måned eller i perioder. Generelt burde det være spørsmål for å få fram om man bruker preparatet fast eller i perioder, og hvor lange disse periodene er. Også her burde svaralternativet ”annet” eller ”vet ikke” vært inkludert [63].

**Spørsmål 4: Hvor mange tabletter bruker du hver gang?**

Her burde det vært mulig å svare at ”varierer”, ”annet” eller ”vet ikke”, slik at man hadde fått et best mulig inntrykk av hvordan tablettbruken egentlig er [63].

**Spørsmål 5: Hvordan opplever du effekten?**

Her burde det være mulig å svare ”varierer”, ”annet” eller ”vet ikke” [63].

**Spørsmål 6: Hvor lang tid tar det før du merker virkningen?**

Her burde det være mulig å svare ”varierer”, ”annet” eller ”vet ikke” [63].

**Spørsmål 7: Har du opplevd bivirkninger av behandlingen? I så fall, hvilke(n)?**

Her kunne respondenten svare med egne ord. Deretter ble det opp til de som kodet svarene å gruppere bivirkningene under medisinske termer. Et annet alternativ kunne vært å ha ulike bivirkningskategorier man kunne krysse av for og i tillegg inkludere svaralternativet ”annet” [63].

**Spørsmål 8: Hva synes du er viktig for deg som bruker av Valerina Natt?**

**(Kryss gjerne av for flere alternativ)**

Her er det mulig å svare på flere alternativer, og det er positivt, siden det her er svært sannsynlig at man oppgir flere påstander. ”Annet” burde vært et alternativ [63].

**Spørsmål 9: Bruker du reseptpliktige legemidler i en eller flere av følgende grupper:**

Når det gjelder bruk av reseptpliktige legemidler burde man ikke bare spørre om medikamenter for innsovning, men også om sovemedisiner generelt. Det er jo mange som bruker medisiner for på få sove hele natten for eksempel, ikke bare for å få sovne. Det er bare avkrysningsbokser for svaret ”ja”. Svarer respondenten ja, kan hun/han føye til preparatnavnene med egne ord. Hvis respondenten ikke har krysset av i ”ja”-feltet, har svaret blitt regnet som ”nei”. Svaret ”nei” burde vært et eget alternativ, slik at man ikke var i tvil om

hvorvidt respondenten brukte reseptpliktige legemidler eller ikke. Når ”nei” ikke er et eget alternativ kan det ikke med sikkerhet sies noe om hvorvidt respondenten svarer ”nei” eller ikke har besvart spørsmålet [63].

I ettertid ser man at det kunne vært hensiktsmessig å spørre om bruk av reseptpliktige legemidler i alle kategorier, ikke bare beroligende legemidler, legemidler mot depresjon eller legemidler for innsovning. Ved å registrere alle brukte legemidler ville man også kunne si noe om eventuell forekomst av kroniske sykdommer blant brukerne av Valerina Natt. Dette kunne vært interessant, da man vet at kroniske sykdommer er en vanlig bakenforliggende årsak til både depresjoner, angst og søvnløshet [1, 3].

#### **Spørsmål 10-23: Hospital Anxiety and Depression Scale.**

Overgangen fra de 9 første spørsmålene til de 14 siste spørsmålene skjer uten at det står noen tekst som forklarer hvorfor spørsmålene plutselig endrer karakter. Ideelt sett burde det vært inkludert en innledning til spørsmålene i HADS. I denne innledningen burde det ha vært skrevet litt om selve diagnoseverktøyet og formålet med å inkludere dette i spørreskjemaet. Spørsmålene i HADS er personlige og man kan dermed lett unnlate å svare på dem.

I følgebrevet som ble delt ut sammen med spørreskjemaet har man beskrevet HADS og presisert hvorfor det er viktig at respondentene besvarer disse spørsmålene. Noe liknende burde muligens vært inkludert i selve spørreskjemaet. Samtidig kan det tenkes seg at en eventuell innledning kunne ha skremt enkelte fra å svare, siden spørsmålene da kunne virke noe mer skremmende/personlige [65].

Hvert av de 4 svaralternativene til hvert spørsmål i HADS har en poengsum (0-3 poeng) som brukes for å regne ut HADS-score. I dette spørreskjemaet har disse poengsummen ved en feiltakelse blitt inkludert slik at respondenten selv kan se hva som er ”bra” og ”dårlige” svar. En mulig konsekvens av dette vil være at folk svarer mindre ærlig [65]. De fleste vil jo kunne skjønne hva som er ”bra” og ”dårlige” svar bare ut i fra svarenes karakter også, men når poengsummen står på trykk like ved siden av blir dette ekstra tydelig.



### **4.3 DISKUSJON AV SPØRRESKJEMAET I SIN HELHET**

Alle spørsmålene i spørreskjemaet er lukkede (prekodede), det vil si at svaralternativene er gitt på forhånd. Lukkede spørsmål krever at respondenten gjenkjenner noe. Alternativet til lukkede spørsmål er åpne spørsmål der respondenten har mulighet til å svare det hun/han vil. Fordelen med lukkede spørsmål er at de gjør intervjuerens arbeid og koding av svar lettere, spørsmålene blir klarere presisert når svaralternativ foreligger, det blir lettere å sammenligne svar fra ulike respondenter og det hjelper respondenten til å huske [63].

I denne spørreundersøkelsen kom det inn 214 svar. Man hadde i utgangspunktet regnet med/håpet på enda flere svar, omtrent 500. Siden man hadde begrenset tid til å bearbeide resultatene av spørreskjemaet (selve hovedfagsarbeidet er estimert til 1 år, og bare en del av denne tiden var satt av til å bearbeide resultatene), var det viktig å få svarene i en form som lett kunne bearbeides. Dermed valgte man å la alle spørsmål være lukkede. Et par av spørsmålene hadde i tillegg åpne svaralternativer der man kunne presisere. Dette gjaldt spørsmålet om eventuelle bivirkninger og spørsmålet om bruk av reseptpliktige legemidler, hvor man skulle presisere hvile legemidler dette gjaldt.

Lukkede svaralternativer er det som er best egnet i denne undersøkelsen, men man har ikke sørget for at alle tenkelige svaralternativer er til stede. Det er en betingelse når man bruker lukkede svaralternativer at man må ha muligheter for å dekke alle svar. Dermed må man alltid ha med svaralternativer som ”annet” eller ”vet ikke”, slik at respondenten har mulighet til å fylle ut disse. Dette har konsekvent ikke blitt gjennomført i dette spørreskjemaet, og det er en klar mangel, da man risikerer at folk enten svarer noe som ikke egentlig stemmer, eller at folk lar være å svare [63].

Det er en stor svakhet at hovedfagsstudentene som skulle gjennomføre undersøkelsen ikke fikk anledning til å utarbeide metoden og spørreskjemaet selv. Ved på forhånd å sette opp målformuleringer for hva man egentlig ønsket å finne ut ville det også vært lettere å bearbeide det innsamlede materialet i etterkant.

I tillegg burde man hatt en pilotstudie der spørreskjemaene ble prøvd ut på et lite antall personer. På forhånd hadde hovedfagsstudentene prøvd ut spørreskjemaene på seg selv, men i

ettertid ser man at man med fordel kunne ha prøvd ut skjemaet også på ”utenforstående” for på den måten å få flere objektive synspunkter på spørreskjemaet [63].

## **5. KONKLUSJON**

Basert på de resultatene som har kommet fram i denne undersøkelsen kan det antas at et stort flertall av de som bruker Valerina Natt er kvinner. Det ser ut til å være flest brukere i aldersgruppen over 60 år.

De fleste brukerne benytter preparatet slik det er tenkt; som et mildt sovemiddel. Flesteparten av de som bruker Valerina Natt ser ut til å bruke en dosering som ligger innenfor det som er anbefalt fra produsentens side.

Valerina Natt ser ut til å kunne ha en positiv subjektiv effekt på søvnproblemer.

Det ser ut til å være en lav forekomst av bivirkninger ved bruk av Valerina Natt.

Som tidligere presisert kan det ikke trekkes sikre konklusjoner basert på Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) benyttet uten tilknytning til en legeundersøkelse, men poengsummer fra HADS kan angi sannsynligheten for hvorvidt en person lider av angst eller depresjon.

I denne undersøkelsen kan man anta at 13 % av respondentene lider av mulig klinisk depresjon, mens 35 % av respondentene lider av mulig klinisk angst.

I alt 214 personer besvarte spørreskjemaet. Dette er bare en liten andel av den totale gruppen som bruker Valerina Natt. Denne undersøkelsen foregikk bare på Østlandet og det kan dermed ikke trekkes konklusjoner som gjelder for andre landsdeler, selv om det ikke vil være naturlig å forvente store forskjeller. Spørreskjemaene ble kun delt ut fra apotek, mens Valerina Natt også selges i helsekostforretninger. Det kan tenkes at kundene som kjøper Valerina Natt på apotek skiller seg fra kundene som velger å kjøpe preparatet i helsekostforretninger.

I denne spørreundersøkelsen var det svarprosent på 23. På grunn av den lave svarprosenten kan det ikke antas at de personene som har svart er representative for resten av de som har mottatt spørreskjemaene (eller for brukere av Valerina Natt generelt). Det kan for eksempel tenkes at de brukerne som ikke opplever noen effekt av preparatet, heller ikke har noen interesse av å svare på skjemaet.

Når det gjelder spørsmål om effekt, tid før effekt og eventuelle bivirkninger er det viktig å huske på at det her kun dreier seg om respondentenes subjektive oppfatning av disse parametrene. Det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om preparatets ønskede og/eller uønskede effekter basert på subjektive svar.

## 6. REFERANSER

1. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2001*, ed. A.M. Vennerød. 2001, Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok.
2. Haug, E., O. Sand og Ø.V. Sjaastad, *Mennskets fysiologi*. 5. edition ed. 1992, Oslo: Universitetsforlaget. 526.
3. *Terapianbefaling: behandling av søvnvansker*. Terapianbefaling, ed. G.R. Wesenberg. 2000, Oslo: Statens legemiddelverk. 84.
4. Pallesen, S., et al., *Prevalence of insomnia in the adult Norwegian population*. Sleep, 2001. **24**: p. 771-9.
5. Gude, T., *Søvnforstyrrelser og psykiske lidelser*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2002. **122**(19): p. 1886-9.
6. Rang, H.P., M.M. Dale og J.M. Ritter, *Pharmacology*. Fourth edition ed. 1999, Edinburgh: Churchill Livingstone. 830.
7. Heide, L., *Phytotherapy in Germany Its Role in Self-Medication and in Medical Prescribing*. Natural Medicines, 1996. **50**(4): p. 259-264.
8. van Rijswijk, E., E.H. van de Lisdonk og F.G. Zitman, *Who Uses Over-The-Counter Psychotropics? Characteristics, Functioning and (Mental) Health Profile*. General Hospital Psychiatry, 2000. **22**: p. 236-241.
9. Spoule, B.A., et al., *The use of non-prescription sleep products in the elderly*. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 1999. **14**: p. 851-857.
10. Lunden, J., *Medisinske urter, Naturens legende planter*, ed. W.A.R. Thomson. 1982, Oslo: Teknologisk forlag.
11. Eneroth, P. og J.G. Bruhn, *Naturläkemedelsboken - En naturlig del av egenvården*, ed. J.G. Bruhn. Vol. 3. 2000, Skärholmen: Boehringer Ingelheim AB. 232.
12. Dweck, A.C., *Valerian The Genus Valeriana*. Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles, ed. P.J. Houghton. 1997, Amsterdam: Harwood academic publishers. 142.
13. Houghton, P.J., *The biological activity of Valerian and related plants*. J Ethnopharmacol, 1988. **22**(2): p. 121-42.
14. Hendriks, H., et al., *Pharmacological Screening of Valerenal and some other Components of the essential Oil of Valeriana officinalis*. Planta Med, 1981. **42**: p. 62-68.
15. Bos, R., et al., *Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures*. Phytomedicine., 1998. **5**(3): p. 219-225.
16. Hänsel, R. og J. Schultz, *GABA and other amino acids in Valerian root*. Arch. Pharm., 1982. **314**: p. 380-381.
17. Santos, M.S., et al., *The amount of GABA Present in Aqueous Extracts of Valerian is Sufficient to account for [<sup>3</sup>H]GABA Release in Synaptosomes*. Planta Med, 1994. **60**(475-476).
18. Mennini, T., et al., *In vitro study on the interaction of extracts and pure sompounds from Valeriana Officinalis roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors in rat brain*. Fitoterapia, 1993. **LXIV**(No. 4): p. 291-300.
19. Santos, M.S., et al., *An Aqueous Extract of Valerian Influences the Transport of GABA in Synaptosomes*. Planta Med, 1994. **60**: p. 278-279.

20. Cavadas, C., et al., *In vitro study on the interaction of Valeriana officinalis L. extracts and their amino acids on GABAA receptor in rat brain*. Arzneimittelforschung, 1995. **45**(7): p. 753-5.
21. Ortiz, J.G., J. Nieves-Natal og P. Chavez, *Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release*. Neurochem Res, 1999. **24**(11): p. 1373-8.
22. Hendriks, H., et al., *Der Einfluß von Valerenal und Valerensäuren aus Valeriana officinalis auf die Aktivität von Ratten und den Dopamin-metabolismus im Rattengehirn*. Posters.
23. Leuschner, J., J. Muller og M. Rudmann, *Characterisation of the central nervous depressant activity of a commercially available valerian root extract*. Arzneimittelforschung., 1993. **43**(6): p. 638-41.
24. Tufik, S., et al., *Effects of a prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring*. Journal of Ethnopharmacology, 1994. **41**: p. 39-44.
25. Hose, S., et al., *Ontogenic variation of the essential leaf oil of Melissa officinalis L.* Pharmazie, 1997. **52**(3): p. 247-253.
26. Agata, I., et al., *Melitic Acids A and B, New Trimeric Caffeic Acid Derivates from Melissa officinalis*. Chem. Pharm. Bull., 1993. **41**(9): p. 1608-1611.
27. Forster, H.B., H. Niklas og S. Lutz, *Antispasmodic Effects of Some Medicinal Plants*. Planta Med, 1980. **40**: p. 309-319.
28. Reiter, M. og W. Brandt, *Relaxant Effects on Tracheal and Ileal Smooth Muscles on the Guinea Pig*. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1985. **35**(I): p. 408-414.
29. Wake, G., et al., *CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory*. Journal of Ethnopharmacology., 2000. **69**(2): p. 105-14.
30. Soulimani, R., et al., *Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of Melissa officinalis in the mouse*. Planta Medica., 1991. **57**(2): p. 105-9.
31. Koytchev, R., R.G. Alken og S. Dundarov, *Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring Herpes labialis*. Phytomedicine, 1999. **6**(4): p. 225-230.
32. Langezaal, C.R., *A pharmacognostical study of hop, Humulus lupulus L.* Pharmacy World & Science, 1992. **15**(4): p. 178-179.
33. Wong, A.H.C., M. Smith og H.S. Boon, *Herbal Remedies in Psychiatric Practice*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**: p. 1033-1044.
34. Müller, C.E., et al., *Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors*. Life Sciences, 2002. **71**: p. 1939-1949.
35. Mizobuchi, S. og Y. Sato, *a new flavanone with antifungal activity isolated from hops*. Rep Res Lab Kirin Brew Co, 1985. **28**: p. 33-38.
36. Tabata, N., et al., *Xanthohumols, diacylglycerol acyltransferase inhibitors, from Humulus lupulus*. Phytochemistry, 1997. **46**(4): p. 683-687.
37. Yamamoto, K., et al., *Suppression of cyclooxygenase-2 gene transcription by humulon of beer hop extract studied with reference to glucocorticoid*. FEBS Letters, 2000. **465**: p. 103-106.
38. Bravo, L., et al., *[Pharmacodynamic study of the lupulus' (Humulus lupulus L.) tranquilizing action]*. Boll Chim Farm, 1974. **113**(5): p. 310-5.
39. Da Silva, V.A., et al., *Neurobehavioral study of the effects of beta-myrcene on rodents*. Brazilian J Med Biol Res, 1991. **24**: p. 827-831.
40. Lee, K.M., et al., *Neuropharmacological Activity of Humulus lupulus Extracts*. Kor J Pharmacogn, 1993. **24**(3): p. 231-234.
41. Leathwood, P.D., et al., *Aqueous extract of valerian root (Valeriana officinalis L.) improves sleep quality in man*. Pharmacol Biochem Behav, 1982. **17**(1): p. 65-71.

42. Geßner, B., M. Klasser og A. Völz, *Untersuchung über die Langzeitwirkung von Narmonicum Much® auf den Schlaf von schlafgestörten Personen*. Therapiewoche, 1983. **33**: p. 5547-5558.
43. Balderer, G. og A.A. Borbély, *Effect of valerian on human sleep*. Psychopharmacology., 1985. **87**(4): p. 406-9.
44. Schmidt-Voigt, J., *Die behandlung nervöser Schlafstörungen und innerer Unruhe mit einem rein pflanzlichen Sedativum*. Therapiewoche, 1986. **36**: p. 663-667.
45. Schulz, H., C. Stolz og J. Muller, *The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study*. Pharmacopsychiatry, 1994. **27**(4): p. 147-51.
46. Donath, F., et al., *Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality*. Pharmacopsychiatry, 2000. **33**(2): p. 47-53.
47. Dominguez, R.A., et al., *Valerian as a hypnotic for Hispanic patients*. Cultural Diversity & Ethnic Minority Psychology., 2000. **6**(1): p. 84-92.
48. Herrera-Arellano, A., et al., *Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of Valeriana edulis standardized extract in patients suffering from insomnia*. Planta Medica., 2001. **67**(8): p. 695-9.
49. Poyares, D.R., et al., *Can Valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal?* Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2002. **26**: p. 539-545.
50. Kennedy, D.O., et al., *Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of Melissa officinalis (lemon balm)*. Pharmacol Biochem Behav, 2002. **72**(4): p. 953-64.
51. Vonderheid-Guth, B., et al., *Pharmacodynamic Effects of Valerian and Hop Extract Combination (Ze 91019) on the Quantitative-topographical EEG in Healthy Volunteers*. European Journal of Medical Research, 2000. **5**: p. 139-144.
52. Petrowicz, O., P. Deitelhoff og P. Lange, *Use of a fixed combination of Valerian and Hop strobiles in sleep disorders and psycho-vegetativ dysfunction*. Phytomedicine., 2000. **Supplement II**: p. 106.
53. Cerny, A. og K. Schmid, *Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study)*. Fitoterapia, 1999. **70**: p. 221-228.
54. Wheatley, D., *Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia*. Phytother Res, 2001. **15**(6): p. 549-51.
55. Cropley, M., et al., *Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions*. Phytother Res, 2002. **16**(1): p. 23-7.
56. Kohnen, R. og W.D. Oswald, *The effects of Valerian, Propranolol and their Combination on Activation, Performance and Mood of Healthy Volunteers under Social Stress Conditions*. Pharmacopsychiatry, 1988. **21**: p. 447-448.
57. Gerhard, U., et al., *Vigilanzmindernde Effekte zweier pflanzlicher Schlafmittel*. Schweizerische Rundschau für Medizin (PRAXIS), 1996. **85**(15): p. 473-481.
58. Kuhlmann, J., et al., *The influence of valerian treatment on "reaction time, alertness and concentration" in volunteers*. Pharmacopsychiatry., 1999. **32**(6): p. 235-41.
59. Dorn, M., *[Efficacy and tolerability of Baldrian versus oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs: a randomised, double-blind, clinical, comparative study]*. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd, 2000. **7**(2): p. 79-84.
60. Lindahl, O. og L. Lindwall, *Double blind study of a valerian preparation*. Pharmacology, Biochemistry & Behavior., 1989. **32**(4): p. 1065-6.
61. Chen, D., et al., *Mental status changes in an alcohol abuser taking valerian and ginkgo biloba*. Am J Addict, 2002. **11**(1): p. 75-7.

- 
62. Garges, H.P., I. Varia og P.M. Doraiswamy, *Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal*. Jama., 1998. **280**(18): p. 1566-7.
  63. Halvorsen, K., *Å forske på samfunnet - en innføring i samfunnsvitenskapelig metode*. 1993, Oslo: Bedriftsøkonomenes forlag.
  64. Bjelland, I., et al., *The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale An utpdated literature review*. J Psychosom Res, 2002. **52**: p. 69-77.
  65. Tanum, L., *Muntlig meddelelse*, M.J. Halkinrud, Editor. 2002: Oslo.
  66. Leathwood, P.D. og F. Chauffard, *Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man*. Planta Med, 1985(2): p. 144-8.
  67. Puri, B.K., *SPSS in practice - an illustrated guide*. 2. edition ed. 2001, London: Arnold. 173.

## 7. APPENDIKS



**APPENDIKS 1:**  
**PROSJEKTBEKRIVELSE TIL APOTEKENE**



## **Hovedoppgave i farmakognosi om anvendelse av drogekombinasjonen legevendelrot, humle og sitronmelisse**

Takk for en hyggelig telefonsamtale angående distribusjon av spørreskjemaer. Her følger en nærmere beskrivelse av prosjektet:

Man har i dag lite dokumentasjon på effekten av natur(lege)midler. Lite vet man også om hva slags plager midlene brukes mot. Det første naturlegemidlet som ble registrert i Norge var Valerina Natt. Vi ønsker derfor å finne ut litt mer om brukeren av dette preparatet - hvem er hun/han, hvordan bruker hun/han preparatet, får hun/han effekt eller bivirkninger, hva slags type søvnproblemer

har hun/han. Spørreskjemaet er godkjent av Regional Etisk Komité ved Ola P. Hole.

For å kunne trekke pålitelige konklusjoner, trenger vi å få inn rundt 1000 skjemaer. Vi er derfor veldig avhengig av hjelp fra ditt apotek. Det eneste apotekpersonalet behøver å gjøre er å dele ut en konvolutt inneholdende spørreskjema og ferdig frankert svarkonvolutt hver gang de selger en pakke Valerina Natt. Prosjektet vil starte i midten av januar og pågå til vi har fått inn nok skjemaer (estimert til 2-3 måneder).

For spørsmål, ta kontakt med Minda J. Halkinrud på e-mailadressen: [mindaha@yahoo.no](mailto:mindaha@yahoo.no) eller telefon 99 23 98 20. Legg gjerne igjen beskjed, så tar jeg kontakt.

Med vennlig hilsen

Minda J. Halkinrud  
Hovedfagsstudent,  
avdeling for farmakognosi

Berit Smestad Paulsen  
Professor,  
avdeling for farmakognosi

## **APPENDIKS 2:**

### **PRESENTASJON TIL FLIPPOVER**

**APPENDIKS 3:**

**FØLGEBREV TIL KUNDER SOM KJØPER VALERINA NATT**

**APPENDIKS 4:**

**SPØRRESKJEMA TIL KUNDER SOM KJØPER VALERINA NATT**